

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1966

T H È S E

N°

12

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean Paul JOUVE

né le 15 Janvier 1934.

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 1966.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE DES RICKETTSIOSES
ATYPIQUES OU MECONNUES DANS LA PATHOLOGIE VASCULAIRE

Président : M. JACQUEMET , Professeur

M. P E T I T , Professeur

Membres du Jury : M. JALLUT , Professeur Agrégé

M. CLUZEL , Maître de Conférences Agrégé

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1966

T H È S E

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean Paul JOUVE

né le 15 Janvier 1934.

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 1966.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE DES RICKETTSIOSES

ATYPIQUES OU MECONNUES DANS LA PATHOLOGIE VASCULAIRE

Président : M. JACQUEMET , Professeur

M. P E T I T , Professeur

Membres du Jury : M. JALLUT , Professeur Agrégé

M. CLUZEL , Maître de Conférences Agrégé

UNIVERSITEIT VAN LEIDEN

VACANTE POSITIE VAN HET NEDERLANDS

THESE

Januari 1898

DOCTORAAT IN RECHT

1898

1898

1898

1898

1898



1898

1898

1898

1898

1898

1898

1898

Doyen : G. MEYNIEL - Directeur Honoraire : M. MERLE

Assesseur : M. COULET - Professeurs Honoraires

(	Mme BLANQUET,
(	MM. BUREAU,
(	FOURNIER,
(	GAUTHIER,
(	LIMOUSIN,
(	POMMÉ.

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique obstétricale
BERGERON	- Pathologie médicale
COULET	- Botanique et microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et climatologie
DASTUGUE	- Biochimie médicale
DAUPHIN	- Chimie pharmaceutique et toxicologie
FEBVRE	- Pharmacie galénique
GRAS	- Thérapeutique
JACQUEMET	- Technique chirurgicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique pneumo-ptisiologique
PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière médicale
ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
TRONCHE	- Pharmacie chimique
TURCHINI	- Histologie et embryologie
VAURS	- Bactériologie et hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique médicale infantile

II - Professeurs à titre personnel

MM. THOMAS	- Oto-rhino-laryngologie
VIALLET	- Electro-radiologie

III - Professeurs sans chaire

MM. BERGER	- Chimie analytique
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique chirurgicale B

IV - Maîtres de Conférences Agrégés

MM. ALFIERI	- Physique médicale
BOSSY	- Anatomie
Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et minéralogie

III - Maîtres de Conférences agrégés (suite).

MM. CLUZEL	- Bactériologie
MM. DELAGE	- Anatomie pathologique
Mmes GAILLARD	- Physique pharmaceutique
MOINADE	- Médecine générale et thérapeutique
MM. PIGNIDE	- Médecine générale
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	- Anatomie pathologique

IV - Agrégés

MM. CHAMPEIX	- Médecine légale et Médecine du travail.
FOURRIER	- Orthopédie
HOUDARD	- Chirurgie générale
JALLUT	- Médecine générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
MENUT	- Pédiatrie et puériculture
MERCIER	- Chirurgie générale
Mlle RAMPON	- Médecine générale
MM. RENARD	- Pneumo-ptisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et psychiatrie

Secrétaire Principal : M. BERTHON

Bibliothécaire Universitaire : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JACQUEMET

Professeur de Technique Chirurgicale

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Officier de la Santé Publique

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse. Qu'il veuille
bien trouver ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre respect.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur PETIT

Professeur de Médecine Légale et Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

Hommage respectueux et reconnaissant.

Monsieur le Professeur Agrégé JALLUT

Agrégé de Médecine Générale
Médecin Assistant des Hôpitaux

Il nous a réservé un accueil bienveillant.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé CLUZEL

Maître de Conférences Agrégé (Bactériologie)

Nous le remercions d'avoir amicalement
accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur POMMÉ

Professeur Honoraire de Clinique Neuro-Psychiatrique
Commandeur de la Légion d'Honneur

Hommage très respectueux et reconnaissant
pour sa grande bienveillance et l'enseigne-
ment brillant qu'il nous a prodigué dans son
service.

A Monsieur le Professeur BERNARD - GRIFFITHS

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Respectueux hommage à un Maître dont
nous n'oublierons jamais la bonté.

A Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu l'honneur d'être son externe.
En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur BERGERON

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Pour la bienveillante sympathie qu'il nous
a témoignée au cours de nos études.

A Monsieur le Professeur Agrégé PIGNIDE

Maître de Conférences Agrégé
(Médecine Générale et Thérapeutique)
Médecin des Hôpitaux

En remerciement du riche enseignement
que nous avons reçu au cours d'une an-
née d'externat dans son service.

A Monsieur le Docteur DELANOE

Ses observations cliniques sont à la base
de ce travail. Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de nos vifs remerciements.

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CLERMONT - FERRAND

INTRODUCTION - GENERALITES

Les rickettsioses sont connues de longue date, et l'histoire de leur chef de file, le redoutable typhus épidémique, semble se confondre avec celle de l'humanité dont il fut, des siècles durant, le compagnon de misère.

Mais cette longue histoire a pris, depuis un quart de siècle, un tournant décisif qui a profondément transformé le visage des rickettsioses. En même temps que leur domaine géographique s'étendait considérablement, leur aspect clinique se trouvait bouleversé sous l'action des moyens thérapeutiques modernes et des progrès de l'hygiène (phénomène commun à nombre de maladies infectieuses).

Les formes cliniques classiques, de diagnostic évident, semblent avoir disparu en même temps que les grandes épidémies typhiques. Par contre, on souligne actuellement la fréquence des rickettsioses latentes ou atypiques, volontiers mono-symptomatiques et facilement méconnues.

Enfin, le groupe des néo-rickettsioses est venu récemment agrandir une famille déjà nombreuse.

Ainsi se trouve créée une nouvelle pathologie rickettsienne, aussi complexe que riche de développements. Nombreux sont les chapitres de la pathologie où les rickettsies sont actuellement impliquées à un titre ou à un autre, et la tentation est grande d'étendre exagérément leur domaine.

Cependant, l'angiotropisme des rickettsies est un fait bien établi. Les artérites post-typhiques et les gangrènes parcellaires se retrouvent dans les descriptions les plus anciennes du typhus historique. Cette affinité vasculaire, commune aux diverses variétés de rickettsies, est naturellement valable pour les formes atypiques ou latentes des rickettsioses, et de nombreux auteurs ont souligné la similitude existant entre les complications vasculaires des rickettsioses majeures, et certaines affections artérielles d'allure primitive, inflammatoires, similitude tendant à faire envisager la possibilité d'une même étiologie rickettsienne. (Travaux des Ecoles Marocaine et Roumaine - Ecole de Nancy en France).

C'est essentiellement de ces artérites, mais aussi de diverses angiopathies d'origine rickettsienne présumée que nous nous proposons de discuter ici à propos de quelques observations.

DEFINITION.

Les rickettsioses constituent une vaste famille qui rassemble aussi bien des affections humaines que des maladies animales. L'unité de ce groupe est assurée par deux caractères communs à toutes les formes :

- la responsabilité d'une " rickettsie ", micro-organisme bien particulier isolé par RICKETTS et WILDER en 1910. La place de ce germe, encore assez mal définie, se situe entre les bactéries et les virus. Comme ces derniers, les rickettsies ne peuvent être cultivées que sur milieux vivants ;
- l'intervention d'un arthropode comme agent vecteur (pou, puce, tique).

Les rickettsioses humaines se présentent classiquement sous la forme de fièvres exanthématiques accompagnées de tufos, les plus connues sous nos climats étant le typhus épidémique, le typhus murin, et la fièvre boutonneuse.

Mais d'autres aspects cliniques peuvent être réalisés :

citons en particulier la fièvre " Q ", qui se présente habituellement sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal sans exanthème, avec participation pleuro-pulmonaire plus ou moins importante.

RAPPEL HISTORIQUE.

La rickettsiose la plus anciennement connue est le typhus épidémique. Ce typhus, qui mérite bien le qualificatif d' " Historique " que lui donna Ch. NICOLLE, a bénéficié de tout temps de zones d'endémie constituant de véritables réserves de germes. (Europe Orientale, Chine, Mexique...).

De ces foyers partirent, au fil des siècles, des flambées épidémiques meurtrières favorisées notamment par les grandes catastrophes et les grands bouleversements humains : famine, guerres surtout (et le typhus a réglé le sort de bien des batailles, décimant parfois des armées entières).

La maladie fut longtemps confondue dans le groupe mal défini des " maladies pestilentielles " : c'est ainsi que les épidémies de " peste " rapportées par Thucydide, à Athènes, en 431 avant J.C., et par St Cyprien, Evêque de Carthage, en l'an 253, présentent tous les

caractères du typhus. La similitude des signes cliniques et des complications est frappante.

Il fallut cependant attendre le XVIème siècle pour voir le typhus nettement individualisé par FRACASTOR sous le nom de " Morbus lenticularis " (1546).

Quand à l'étude scientifique proprement dite des rickettsioses, elle ne date que du début du siècle. Un grand nom demeure étroitement lié à cette étude : celui de Ch. NICOLLE qui, en 1909, établissait le rôle du pou en tant qu'agent vecteur du typhus.

Un an plus tard, RICKETTS découvre dans l'intestin du pou, et dans le sang des malades, le micro-organisme responsable : les " Rickettsies " jetaient enfin le masque.

Dès lors, et malgré les doutes qui subsistaient encore dans l'esprit de nombreux bactériologistes, l'exploration du groupe des rickettsioses progresse à grands pas :

- CONOR et BRUCH isolent, en Tunisie, l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.
- En 1916, WEIL et FELIX mettent au point le premier test biologique permettant le diagnostic des rickettsioses - test sans doute bien imparfait et peu spécifique, mais qui rendit à l'époque d'immenses services.
- En 1928, MOOSER individualise le typhus murin.
- Plus près de nous, en 1935, la fièvre du Queensland fait en Australie une entrée discrète signalée par DERRICK. Cette fièvre " Q " joue maintenant le rôle de vedette et son importance épidémiologique ne cesse de s'affirmer.

Telles sont, très brièvement rapportées, les principales étapes de ce que l'on peut appeler la " période classique " de l'histoire des rickettsioses.

PERIODE MODERNE - ASPECT ACTUEL DES RICKETTSIOSES .

Depuis la fin de la dernière guerre, les rickettsioses se sont peu à peu dégagées des sentiers battus par elles jusque là. De ce changement profond est née une nouvelle pathologie rickettsienne, bien différente de la précédente, mais soulevant un intérêt que confirment bien les multiples publications qu'elle a suscitées ces dernières années.

Selon le mot de DEBEVER : " le décor, les acteurs et les rôles ont changé ". On ne saurait mieux dire.

1 - NOUVEAUX ASPECTS CLINIQUES et EPIDEMIOLOGIQUES.

L'époque des grandes épidémies typhiques paraît bien révolue. Les vaccinations, la désinsectisation et la dératisation, les antibiotiques modernes en sont venus à bout. Mais les rickettsioses n'ont pas disparu pour autant de la scène clinique. Elles semblent au contraire s'être bien adaptées à cette nouvelle situation, en se modelant un nouveau visage, souvent trompeur, et en étendant leur registre clinique jusque-là assez limité : tant et si bien que l'on est maintenant en droit d'évoquer les rickettsioses devant des syndromes très divers.

Les grandes formes classiques, complètes, ne posant guère de problèmes diagnostiques, sont en voie de disparition. Par contre, les formes incomplètes, atypiques, souvent monosymptomatiques semblent de plus en plus fréquentes.

On conçoit les problèmes posés par le diagnostic de ces rickettsioses atypiques.

II - L'EXTENSION GEOGRAPHIQUE est un autre trait dominant de l'évolution des rickettsioses; elle s'explique aisément par le brassage des populations toujours plus accentué.

En France, où le terme de rickettsiose n'évoquait, il y a encore peu d'années, qu'épidémies moyenâgeuses ou paysages exotiques, les affections rickettsiennes ont fait depuis 1945 une entrée remarquée. La responsabilité en incombe sans doute au retour massif des prisonniers et déportés, exposés pendant de longues années au risque typhique, et aux Campagnes d'Indochine et surtout d'Algérie (foyer endémique bien connu). La présence dans notre pays de nombreux rapatriés et de travailleurs Algériens ajoute à l'actualité du problème.

III - NEO-RICKETTSIOSES .

Récemment furent individualisés des germes situés aux frontières des rickettsies et du groupe de l'ornithose-psittacose.

Ces éléments, plus petits que les rickettsies, sont antigéniquement différents, mais cultivent dans les mêmes conditions (poumon de souris, oeuf embryonné).

Leur responsabilité pathologique est étendue, puisqu'on a pu les retrouver à l'origine des syndromes les plus variés : syndromes pseudo-grippaux, méningés, vasculaires, hépato-néphrites...

Les rickettsioses sont donc devenues des maladies d'avenir.

La découverte et l'exploration de cette pathologie rickettsienne, si nouvelle et si vaste n'ont été possibles que grâce aux progrès des techniques de laboratoire.

On conçoit en effet que la coopération du biologiste et du clinicien soit obligatoire lorsqu'il s'agit de rapporter à une rickettsiose atypique une lésion vasculaire ou viscérale, une manifestation nerveuse...

CLASSIFICATION DES RICKETTSIOSES.

De multiples classifications ont été proposées, basées les unes sur la clinique, les autres sur l'épidémiologie, ou encore sur la répartition géographique qui permettait de distinguer les groupes méditerranéen, américain et Asiatique.

En fait, nous l'avons vu, les manifestations cliniques des rickettsioses sont devenues très polymorphes et les compartiments géographiques que l'on avait pu leur assigner débordent de plus en plus largement les uns sur les autres.

Il semble donc plus simple et plus logique d'adopter la classification proposée par GIROUD à partir des germes eux-mêmes. Cette classification, dite des " antigènes majeurs " permet de distinguer :

- 1) *Rickettsia Prowazecki*, agent du typhus épidémique
- 2) *Rickettsia Mooseri*, agent du typhus murin
- 3) *Rickettsia Conori*, agent de la fièvre boutonneuse et chef de file d'un groupe qui comporte également :

Rickettsia Rickettsi, responsable de la Fièvre Pourprée des Montagnes Rocheuses,

et

Rickettsia Acari, agent de la rickettsiose vésiculeuse.

- 4) *Rickettsia Burneti*, agent de la fièvre " Q "
- 5) *Rickettsia Orientalis*, agent des typhus tropicaux.

En ce qui concerne les néo-rickettsies, diverses souches ont pu être isolées. Citons notamment les souches :

V 14 - X 14 - S 15 - X 15 - C 16 -Y 15-Q18.

Il s'agit là d'un " groupe d'attente " sans doute appelé à être remanié

C H A P I T R E I I

E P I D E M I O L O G I E

(Formes latentes et inapparentes, résurgences)

La compréhension des différents aspects des rickettsioses nécessite la connaissance d'un certain nombre de données épidémiologiques.

I - MODALITES DE L'INFECTION RICKETTSIENNE FORMES LATENTES ET INAPPARENTES .

Si notre connaissance des mécanismes de l'infection rickettsienne a fait des progrès importants au cours des dernières années, bien des inconnues subsistent encore dans ce domaine, et toute systématisation paraît impossible, tant est grand le polymorphisme des rickettsioses .

- Tout d'abord, la durée de la période silencieuse pré-évolutive est très variable.

L'incubation peut être prolongée : c'est le cas des rickettsioses latentes, sans manifestations cliniques et avec un taux d'anticorps très faible.

Il faut en rapprocher le " typhus des rapatriés " observé en 1945 : éclosion d'un typhus chez un sujet isolé du milieu contaminateur depuis plus d'un mois, et non parasité.

A ce propos, rapportons l'observation publiée par MELNOTTE en 1951, concernant " un cas de typhus historique à incubation prolongée " où l'éclosion de la maladie est apparue 33 jours après la date possible de contamination.

- D'autre part, la traduction clinique des rickettsioses varie à l'infini.

Nous avons parlé des formes discrètes ou atypiques, mais les formes inapparentes ne sont pas rares, qui n'ont aucune traduction clinique et que l'on peut déceler seulement par la mise en évidence des anticorps.

Ces rickettsioses inapparentes, qui entrent dans le cadre de cette " sous pathologie " si bien entrevue par NICOLLE, furent d'abord mises en évidence chez l'animal (Ch. NICOLLE et Ch. LEBAILLY , 1919). Elles furent retrouvées chez l'homme grâce à la réaction de WEIL - FELIX (RAMSINE, 1928), et les moyens de détection biologique modernes ont permis de mieux mesurer leur fréquence.

On conçoit l'extrême importance épidémiologique de ces formes, qui, si elles sont généralement méconnues, peuvent cependant être génératrices de complications et de résurgences au même titre que les rickettsioses à évolution clinique bruyante.

II - NOTION DE RESURGENCE RICKETTSIENNE .

La résurgence peut être définie comme la réapparition d'une rickettsiose ancienne, après une " évolution souterraine " silencieuse plus ou moins prolongée.

D'abord mise en évidence pour le typhus épidémique, dont les reprises évolutives tardives sont groupées sous le nom de maladie de BRILL, cette notion devait ensuite être étendue à l'ensemble des rickettsioses.

- LA MALADIE de BRILL.

C'est en 1897 que Nathan BRILL présenta 17 cas d'une maladie nouvelle observée au Mount Sinai Hospital de New-York. Cette maladie présentait certaines analogies avec la fièvre typhoïde, mais le séro-diagnostic de WIDAL se révélait constamment négatif. BRILL soulignait par contre la similitude du tableau clinique avec celui du typhus épidémique : après une invasion courte, début soudain marqué par une fièvre continue avec céphalée et prostration, puis éruption disséminée de type typhique.

L'évolution, toujours favorable, se faisait sur 15 jours environ, la guérison étant annoncée par une brusque défervescence.

En somme se trouvait réalisé le tableau d'un typhus bénin. Mais aucun des 17 malades de BRILL n'était porteur de poux.

D'autres cas de " typhus sans poux " étaient bientôt publiés, et la " Maladie de BRILL " suscita dès lors de nombreuses discussions pathogéniques.

Quel en était exactement l'agent responsable ?

- Certains auteurs, frappés notamment par l'absence de poux et l'évolution toujours favorable, affirmèrent la responsabilité de *Rickettsia Mooseri*.

- Cependant, en 1928, MOOSER faisait de la maladie une forme atténuée du typhus épidémique, s'appuyant en cela sur l'absence de la réaction scrotale caractéristique du typhus murin chez les cobayes inoculés à partir du sang des malades.

La confirmation bactériologique de ce qui restait une hypothèse fut apportée par ZINSSER et CASTANEDA qui, en 1933, isolèrent *Rickettsia Prowazecki* dans 3 cas de maladie de BRILL.

Un an plus tard ZINSSER, s'appuyant sur l'étude de 538 cas, précisait le caractère géographique de la maladie : il s'agissait le plus souvent d'immigrants Israélites originaires d'Europe Centrale, foyer d'endémie typhique bien connu. La majorité d'entre eux avaient immigré depuis plus de 10 ans, et aucune notion de transmission directe ne pouvait être retenue.

Il s'agissait donc de la recrudescence d'une infection typhique antérieure, typique ou méconnue. Ainsi se trouvait expliqué, du même coup, le mécanisme de conservation du virus en période inter-épidémique.

De nombreux travaux, et en particulier ceux de GIROUD et Collaborateurs, ont consolidé cette interprétation, éliminant ainsi l'hypothèse de BLANC et BALTAZARD selon laquelle " la malle de l'immigrant est l'authentique réservoir de virus de la maladie de BRILL " grâce aux rickettsies conservées dans les poussières, les fourrures et les vieux vêtements.

Parallèlement, l'identité sérologique de la maladie de BRILL et du typhus épidémique était prouvée par la réaction de fixation du complément puis par la séro-agglutination.

- L'Amérique ne garda pas longtemps le monopole de la maladie de BRILL qui gagna bientôt l'Europe.

En ce qui concerne la France, signalons les observations de GIROUD et LE GAC en 1948 (3 cas), de WORMS en 1950 (3 cas), de GIROUD en 1952 (16 cas).

En 1958, SEDALLIAN, GARIN et GAUTHIER publient deux cas de maladie de BRILL observés à Lyon :

- la première observation, particulièrement démonstrative concerne un Nord-Africain de 24 ans ayant contracté le typhus en 1945 à Constantine, et séjournant en France depuis 1951, non porteur de poux. Il présenta en 1956 une nouvelle poussée de typhus démontrée par l'isolement de *Rickettsia Prowazecki* sur le cobaye inoculé, et par une séro-agglutination fortement positive (typhus épidémique : + 1/2560, et + 1/5120 à un deuxième examen).
- la seconde observation concerne également un jeune

Nord-Africain qui présenta une résurgence d'un typhus murin sous la forme d'une méningite lymphocytaire curable spontanément.

Il ne s'agit pas là d'une maladie de BRILL à proprement parler, mais cette observation montre bien que la notion de résurgence s'étend aux différentes variétés de rickettsioses.

- LA PATHOGENIE des résurgences rickettsiennes est éclairée par un certain nombre de données bactériologiques et séro-immunologiques.

1° - La survivance des rickettsies dans l'organisme après une primo-invasion rickettsienne est un de leurs caractères essentiels.

On sait que les rickettsies, dont la place se situe "entre les plus gros des virus et les plus petites des bactéries", ont de nombreux traits communs avec les virus :

- comme eux, elles résistent à la dessiccation, cette résistance variant d'ailleurs selon les souches ;
- comme eux, elles ne peuvent se développer en milieu inerte : ce sont des germes cytotropes, parasites intra - cellulaires obligatoires.

Lors de l'infection initiale, après une période critique évolutive, une sorte d'équilibre s'établit entre l'organisme infecté et le germe qui décrit un véritable cycle évolutif l'amenant à adopter des formes de résistance dont la virulence et le pouvoir antigénique se mettent " en veilleuse ".

GIROUD décrit 5 aspects morphologiques des rickettsies , correspondant à des stades différents de l'infection rickettsienne. C'est ainsi qu'il distingue :

- les rickettsies bacilliformes
- les corps granuleux
- les corps homogènes
- les enclaves centrées par un corps punctiforme
- les corps punctiformes.

Schématiquement, les rickettsies bacilliformes représenteraient la forme virulente du germe et les corps homogènes la forme de résistance non virulente tolérée par l'organisme. Ces corps homogènes ont été retrouvés par BENHAMOU en 1943, chez d'anciens typhiques, dans de grandes cellules mononuclées de la moelle sternale.

Mais l'état d'équilibre ainsi réalisé est très instable et toujours susceptible d'être rompu sous l'action de diverses causes

C H A P I T R E I I I

LABORATOIRE et RICKETTSIOSES

Compte tenu de l'importance des données biologiques dans le diagnostic des rickettsioses atypiques qui font l'objet de ce travail, il nous paraît utile de détailler les diverses techniques de laboratoire dont nous disposons actuellement.

Mises à part les méthodes bactériologiques directes (isolement et identification de la souche), le diagnostic biologique des rickettsioses fut longtemps basé sur la Réaction de WEIL - FELIX qui, malgré ses mérites, péchait quelque peu par son manque de spécificité et de sensibilité.

Il fallut attendre 1941 pour disposer, avec la réaction de micro-agglutination sur lames mise au point par P. GIROUD, d'un test biologique pratique, simple, sensible et spécifique. Un pas décisif était franchi, qui devait révéler au praticien l'importance, jusque-là insoupçonnée, de la nouvelle pathologie rickettsienne.

Du fait de ses qualités, la réaction de micro - agglutination sur lames a servi de base biologique à la grande majorité des travaux actuellement publiés sur la question ; c'est sur elle que s'appuient les observations que nous présentons.

On ne saurait cependant lui décerner un brevet d'exclusivité ; d'autres tests non dépourvus de valeur peuvent étayer le diagnostic des rickettsioses.

De toutes façons, la confrontation des résultats de plusieurs méthodes est toujours souhaitable dans la mesure où elle permet de cerner de plus près une vérité souvent difficile à mettre en évidence de façon probante.

Nous décrirons donc rapidement les différents examens de laboratoire en nous efforçant de dégager leur signification propre.

PRINCIPAUX TESTS BIOLOGIQUES DES RICKETTSIOSES .

Les modifications hématologiques observées au cours de l'évolution des rickettsioses n'ont qu'un intérêt réduit.

Nous citerons simplement pour mémoire la leucocytose importante, généralement observée dans le typhus exanthématique historique, base du " leuco-diagnostic " et du " leuco-pronostic " de DANIELOPOLU.

Dans le LCR également, l'intensité de la réaction leucocytaire permettait dans une certaine mesure de prévoir l'évolution de la maladie.

1/ METHODES DIRECTES, BACTERIOLOGIQUES .

L'isolement du germe et son identification fournissent seuls des résultats indiscutables.

Deux techniques peuvent être réalisées :

- 1° - Inoculation à l'animal d'un produit suspect (sang du malade le plus souvent, mais aussi LCR, liquides pathologiques, broyats d'organes ...).

Dans les cas où une rickettsiose se développe chez l'animal inoculé, on assiste, après une incubation de quelques jours, à une poussée fébrile importante. Cette hyperthermie n'a évidemment rien de spécifique. Plus caractéristique est peut-être la réaction scrotales du cobaye propre au typhus murin.

Les rickettsies sont retrouvées au niveau de divers organes (cerveau, rate, vaginale ...).

Leur examen microscopique est alors possible.

- 2° - On peut également pratiquer la culture du prélèvement, soit sur oeuf de poule embryonné, soit sur poumon de souris.

Ces techniques sont délicates et demandent un laboratoire hautement spécialisé. D'autre part, les prélèvements doivent être faits en début de maladie, avant le développement des anticorps.

II/ METHODES BIOLOGIQUES INDIRECTES .

LA REACTION DE WEIL - FELIX, la plus ancienne, est une réaction d'agglutination dite " para-spécifique ", basée sur l'existence d'une certaine parenté antigénique entre les différentes rickettsies et certaines souches de proteus (isolées de l'urine des typhiques par WEIL et FELIX en 1916).

Il s'agit des souches OX 19, OX 2, OXK .

La technique de la réaction est simple, puisqu'il suffit de mettre en présence des dilutions croissantes du sérum à examiner, et des quantités constantes d'une suspension de chacune des variétés de protéus.

En pratique, on considère comme significatif un taux d'agglutination atteignant le 1/300e (GIROUD).

VALEUR et LIMITES .

A une époque où l'on ne possédait pas d'antigènes spécifiques, la réaction de WEIL - FELIX a rendu d'incalculables services, tant sur le plan clinique que sur le plan épidémiologique . Elle permet notamment à TROISIER et HOROWITZ d'établir l'origine rickettsienne très vraisemblable d'une " Maladie de BUEGER " .

Malheureusement, son manque de spécificité n'a d'égal que son manque de sensibilité. En matière de résurgences notamment (Maladie de BRILL), et dans les cas d'infection rickettsienne à incubation prolongée, les résultats en sont presque constamment négatifs.

Elle garde cependant une certaine valeur :

- facile à réaliser, elle n'exige pas un laboratoire hautement spécialisé. Elle peut donc être utilisée en pratique pour orienter le diagnostic, et conduire à demander dans un second temps des réactions plus spécifiques, mais de réalisation plus délicate ;
- d'autre part, elle reste utile pour le diagnostic des rickettsioses du groupe oriental (Scrub-typhus, Tsutsugamushi), grâce à la souche 0XK.

LA REACTION D'HEMAGGLUTINATION, permet de visualiser macroscopiquement la réaction antigène-anticorps, grâce à la fixation préalable de l'antigène sur des hématies.

TECHNIQUE .

La suspension antigénique utilisée est constituée par des globules rouges du groupe O sensibilisés par le contenu du sac de dialyse des cultures des diverses souches rickettsiennes.

Les taux d'agglutination sont considérés comme valables à partir du 1/250e, mais peuvent être beaucoup plus élevés, notamment au cours de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses (1/6.250e).

VALEUR .

Cette méthode manque de sensibilité par rapport à la micro-agglutination sur lames, mais a pour

avantage de ne nécessiter qu'une quantité assez faible d'antigène.

A noter, d'autre part, que sa négativité chez les anciens typhiques permet de différencier une rickettsiose évolutive d'une simple réaction anamnesticque non spécifique (ou d'une réaction vaccinale).

En fait, la portée pratique de la réaction d'hémagglutination est assez réduite.

LA REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT, applique la réaction de BORDET - GENGOU au diagnostic des rickettsioses.

Elle utilise :

- soit les antigènes de MOSING (antigène pou) et de BENGSTON et H. PLOTZ (antigène oeuf) ;
- soit, et plus volontiers, un antigène pulmonaire ou un antigène cultivé dans le sac vitellin (ceux - là même qui servent à l'agglutination).

TECHNIQUE.

Cette réaction est de réalisation délicate, en raison de l'existence d'une fraction antigénique soluble commune à diverses rickettsies, et susceptible de donner des réactions de groupe (entre les souches épidémique et murine d'une part, et à l'intérieur du groupe fièvre boutonneuse - fièvre pourprée, et fièvre vésiculeuse d'autre part).

Il importe donc de purifier les antigènes, de façon à n'utiliser qu'une suspension de rickettsies débarrassée de tout antigène soluble.

VALEUR.

La fixation du complément est aussi précoce que l'agglutination, mais plus durable.

Il est nécessaire d'exiger un taux minimum de 1/60e pour les rickettsies majeures, et 1/32e pour la fièvre Q .

D'autre part, seule une évolution des titres peut permettre d'affirmer l'évolutivité de l'infection.

Signalons enfin que pour le diagnostic des rickettsioses du groupe oriental, la réaction de WEIL - FELIX (souche 0XK) est préférée par de nombreux auteurs, car la fixation du complément s'y révèle en défaut dans 50 % des cas environ.

REACTION DE MICRO - AGGLUTINATION

PRINCIPE.

Lointain dérivé de la réaction de WEIGL, la micro-agglutination sur lames de P. GIROUD permet d'observer au microscope, directement et sans artifice, l'agglutination des rickettsies en présence d'un sérum contenant des anticorps antityphiques :

- sous l'action des anticorps agglutinants, les particules rickettsiennes se rassemblent en amas plus ou moins importants ;
- bien entendu, si le sérum testé ne contient pas d'anticorps, il ne se produit pas d'agglutination, et les particules rickettsiennes restent également réparties.

TECHNIQUE .

- Les antigènes utilisés sont représentés par des suspensions formolées obtenues à partir de culture des différentes souches de rickettsies (cultures sur poumon de lapin ou de souris pour *Rickettsia Prowazeki* et *Mooseri* ; sur membrane vitelline d'oeuf de poule embryonné pour *Rickettsia Conori* et *Burneti*, ainsi que pour les néo-rickettsies). On peut donc tester le pouvoir agglutinant du sérum examiné vis à vis des différentes variétés de rickettsies.
- Une goutte de chacun des mélanges antigène-sérum à examiner, est déposée sur une lame, et pour chaque mélange, une goutte de suspension-témoin (antigène correspondant + sérum normal) sert de contrôle.
- Les lames doivent être préparées la veille de l'examen, car la réaction demande un temps " d'incubation " de 18 h. environ, à la température ambiante , dans une boîte de Petri humide.

On procède ensuite au séchage et à la coloration des lames au May - Grümwald - Giemsa. On examine à l'immersion.

La réaction s'effectue en deux temps :

1°) Dans un premier temps, dit "d'orientation ", on pratique une réaction qualitative, avec une dilution du mélange sérum - antigène à un taux minimum exigible fixé expérimentalement et statistiquement par P. GIROUD et variable pour chaque souche :

- 1/320° pour *rickettsia Prowazeki* (typhus épidémique)
- 1/160° pour *rickettsia Mooseri* (typhus murin) et *rickettsia Conori* (fièvre boutonneuse)

- 1/20° pour rickettsia Burneti (fièvre Q)
- 1/40° pour les néo-rickettsies.

Si une agglutination est observée, la positivité de la réaction est exprimée par des signes conventionnels traduisant l'importance des amas de rickettsies (GIROUD) :

- +++ (très positif), lorsque les rickettsies sont agglutinées en masse
- ++ (positif), lorsque les rickettsies sont en amas importants
- + (faiblement positif), lorsque les rickettsies sont en amas d'une vingtaine d'éléments.
- + (douteux), lorsque certaines rickettsies sont agglutinées en petits amas de moins de 20 éléments.

Notons que GIROUD recommande de ne tenir compte que des agglutinations massives, et d'éliminer les agglutinats observés en périphérie de la goutte (où la dessiccation risque de donner une concentration plus importante des anticorps).

2°) Dans les cas où une agglutination est observée à ces taux indicatifs avec une ou plusieurs des souches-tests, on procède dans un second temps à une réaction quantitative. On recommence donc avec le ou les antigènes correspondants, mais avec des dilutions croissantes du sérum, et on note la dilution la plus élevée donnant encore une agglutination.

Valeur et limites de la réaction .

- La supériorité de la micro-agglutination sur la réaction de WEIL - FELIX n'est plus à démontrer.

De par sa spécificité, elle permet non seulement de poser le diagnostic de rickettsiose, mais aussi de préciser le type de la rickettsie en cause, puisque le sérum examiné est mis en présence des différentes souches.

Elle est également précieuse en raison de sa grande sensibilité qui permet, notamment, d'établir la courbe évolutive des agglutinines à des examens successifs, élément capital du diagnostic.

- Mais la réaction de GIROUD n'est pas à l'abri de toute critique :

1°) Si sa spécificité est certaine, il faut néanmoins tenir compte des fréquentes coagglutinations de groupe liées aux " parentés sérologiques incontestables " existant entre les différentes variétés de

rickettsies. Il convient, dans ces cas, de répéter les examens et de pousser les dilutions, le taux le plus élevé correspondant toujours à la souche responsable.

2°) D'autre part, la grande sensibilité de la micro-agglutination peut être source d'erreurs par excès, d'où la nécessité de fixer un taux minimum requis assez élevé. Il faut, en effet, tenir compte d'un certain nombre de causes d'erreurs :

- . agglutinines post-vaccinales (souches épidémique et murine) dont l'existence justifie pendant quelques mois l'augmentation du taux minimum requis chez les vaccinés ;
- . réactions anamnestiques transitoires non spécifiques observées au début d'une affection aiguë fébrile (réactivation d'agglutinines pré-existantes).
- . sérologies résiduelles à des taux avoisinant le taux minimum exigible et pouvant faire attribuer à tort aux rickettsies la paternité d'une manifestation clinique, cardio-vasculaire en particulier, survenant chez un ancien typhique.
- . signalons, enfin, l'influence sur les anticorps :
 - 1°) des corticoïdes, dont " l'action effaçante " (GIROUD) est bien connue,
 - 2°) des antibiotiques à large spectre auxquels on reconnaît 2 types d'action :
 - en début de traitement : augmentation du taux des anticorps avec parfois aggravation clinique parallèle (véritable phénomène d'HERXHEIMER) ;
 - dans un second temps, disparition possible des anticorps.

REACTIONS DE NEUTRALISATION

PRINCIPE .

Les rickettsies injectées par voie intra-dermique chez l'animal provoquent de vives réactions locales dues à leur produit toxique. Ces réactions ne se produisent pas lorsqu'on injecte simultanément le sérum d'un sujet ayant présenté antérieurement l'infection rickettsienne correspondante.

C'est ce pouvoir neutralisant du sérum que mettent en évidence les différents tests de séro-protection.

Le plus connu reste le test de séro-protection cutanée du lapin, mis au point par GIROUD dès 1938.

TECHNIQUE .

Sur l'un des flancs de l'animal, on pratique une injection intra-dermique du mélange suspension de rickettsies + sérum suspect ;

sur l'autre flanc est injecté un mélange suspension de rickettsies + sérum normal témoin.

Des réactions nodulaires et nécrotiques importantes se produisent au point d'injection du mélange rickettsies + sérum normal.

L'absence de toute réaction au point d'injection du mélange sérum suspect + rickettsies, traduit l'existence d' "anticorps neutralisants " dans le sérum en question.

La mise en évidence de ce pouvoir neutralisant ne constitue en aucune manière un test d'évolutivité de l'affection rickettsienne. Tout son intérêt est, au contraire, de permettre d'authentifier une affection ancienne, dans la mesure où " cette réaction reste très régulièrement positive chez les anciens malades, et cela pendant de nombreuses années " (GIROUD).

LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE mettent en évidence l'allergie des sujets " primo-infectés " par les rickettsies :

- l'injection intra-dermique de 0,1 cc de suspension antigénique ne provoque qu'une réaction minime chez le sujet normal ;
- au contraire, chez le sujet ayant présenté antérieurement l'infection typhique correspondante, apparaît une réaction nodulaire chaude et douloureuse débutant dès la 4ème heure et évoluant sur 48 à 96 heures selon les antigènes.

Comme les tests de neutralisation, les réactions d'hypersensibilité ont une positivité tardive et traduisent une affection ancienne. Elles ont l'intérêt de permettre un diagnostic rétrospectif, apportant ainsi de précieux renseignements d'ordre épidémiologique.

Elles doivent cependant être maniées avec précaution, certains sujets hypersensibilisés étant susceptibles de présenter des réactions brutales et graves : nécroses tissulaires locales, phénomènes vasculaires entraînant des réactions à distance telles que céphalées, tachycardies paroxystiques, parfois même OAP (GIROUD et LE GAC) .

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES RICKETTSIOSES ATYPIQUES .

Utile au diagnostic des formes aiguës classiques, l'apport du laboratoire devient capital dans les formes atypiques des rickettsioses. En effet, la vérité entrevue par le clinicien sur des bases relativement fragiles - et parfois presque subjectives - demande à être consolidée et objectivée par la biologie.

1°) En pratique, l'isolement et l'identification de la souche rickettsienne en cause peuvent seuls fournir la certitude absolue du diagnostic lorsqu'il s'agit de rapporter aux rickettsioses une symptomatologie clinique atypique, cardio-vasculaire en particulier.

- En fait, cet isolement est bien rarement réalisé en pratique :

- . dans les formes aiguës typiques de la maladie, il demande déjà beaucoup de temps et de prouesses techniques ;
- . il devient très problématique, pour ne pas dire impossible, dans les rickettsioses à évolution chronique, et bien rares sont les observations qui ont pu bénéficier de cette preuve formelle .

Il existe cependant, en pathologie cardio-vasculaire, quelques observations privilégiées où l'isolement " in situ " des rickettsies a pu être réalisé (EVANS et Coll. ; ROBSON et SHIMMIN ; GIROUD , BERNARD et Coll.).

L'intérêt de ces quelques observations est capital :

elles viennent pour ainsi dire " cautionner " de tout leur poids les observations innombrables qui ne peuvent avancer que des preuves biologiques indirectes.

2°) Dans le cadre de ces arguments sérologiques, deux éventualités schématiques peuvent être distinguées :

a) La découverte d'une micro-agglutination positive est un argument de grand poids permettant une " certitude très approchée " du diagnostic, si le taux d'anticorps est suffisamment élevé (et à plus forte raison s'il augmente d'un examen à l'autre, témoignant sans contestation possible d'une actuelle évolutivité du processus rickettsien).

Dans ces conditions, l'étiologie rickettsienne peut être valablement retenue.

b) Dans d'autres cas, la faible positivité de la réaction de GIROUD, et l'étude de la courbe évolutive des anticorps, ne peuvent entraîner la conviction.

Parfois même, le laboratoire ne fait que mettre en évidence les cicatrices humorales d'une rickettsiose ancienne (séro-neutralisation, réaction d'hypersensibilité). On ne saurait alors parler de certitude, même relative.

Ce diagnostic rétrospectif constitue tout au plus un élément de présomption. Il est sans doute possible d'admettre qu'un processus artéritique, par exemple, puisse se développer à distance de l'épisode initial, et sans participation actuelle de germes virulents. Mais une simple coïncidence est toujours possible, et ne peut être écartée a priori.

— 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 —

C H A P I T R E I V

ASPECTS CARDIO - VASCULAIRES DES RICKETTSIOSES

I - Nous n'insisterons pas sur les manifestations cardio-vasculaires venant compliquer l'évolution d'une rickettsiose aiguë typique cliniquement évidente. Elles sont bien connues, et nul ne les discute. L'affinité des rickettsies pour le système cardio-vasculaire est en effet solidement établie.

Les descriptions des témoins des grandes épidémies ont, là encore, précédé de longtemps le fait scientifique. THUCYDIDE décrit d'une façon saisissante les complications de l'épidémie d'Athènes (431 avant J.C.) : " ceux qui échappaient aux accidents les plus graves, écrit-il, gardaient aux extrémités des marques de ce qu'ils avaient souffert . Le mal s'attachait aux parties naturelles, aux pieds et aux mains, et souvent on n'échappait qu'en perdant quelque'une de ces parties ".

Typhus et gangrènes : la corrélation ne date pas d'aujourd'hui

Les complications vasculaires du typhus ont surtout été étudiées depuis 1865, date à laquelle ESTLANDER rapporte plusieurs cas d'artérites post-typhiques observées au cours de l'épidémie typhique survenue en Silésie de 1865 à 1868.

Au cours de la guerre de 1914 - 1918, les artérites typhiques furent fréquemment observées dans les camps de prisonniers en Allemagne (DELEARDE et D'HALLUIN).

Des observations similaires furent publiées en Russie de 1918 à 1921, et lors de l'épidémie Marocaine de 1938, particulièrement étudiée par CROZES et CHEYROU-LACREZE qui rapportent 22 cas d'artérites des membres inférieurs.

Les ARTERITES représentent en effet la complication cardio-vasculaire majeure des affections typhiques. Elles surviennent généralement au décours de l'affection ou lors de la convalescence.

Il s'agit en fait d'une artériolite caractérisée par une endothéliite thrombosante pouvant amener l'obturation des vaisseaux intéressés. Secondairement se développe une prolifération péri-vasculaire aboutissant à la formation de nodules qui peuvent constituer de véritables manchons péri-vasculaires. Ces nodules furent mis en évidence par FRAENKEL en 1913, au niveau des vaisseaux cérébraux.

Cette endartérite aiguë thrombosante des petits vaisseaux constitue la lésion histologique fondamentale du typhus.

Si nous avons débuté la description de ces artérites par leur aspect anatomo-pathologique, c'est en raison de la variabilité de leur tableau clinique ; il n'est caractéristique que par la brusquerie habituelle du début, l'intensité des phénomènes douloureux, et la précocité de l'apparition de la gangrène.

Les gangrènes parcellaires peuvent intéresser de multiples territoires cutanés (orteils, membres inférieurs, région périnéo-scrotale ou vulvaire, face, thorax ...).

Le pronostic des manifestations artéritiques post-typhiques était assez sombre : elles laissaient souvent les malades mutilés plus ou moins gravement.

AUTRES COMPLICATIONS CARDIO - VASCULAIRES POSSIBLES

La MYOCARDITE terminale du typhus.

On a longtemps mis l'accent sur cette myocardite interstielle, équivalent de l'endothéliite capillaire, contrastant avec l'intégrité de la fibre myocardique proprement dite.

En fait, si la défaillance cardio-vasculaire constituait la "cause la plus fréquente de mort" dans le second septennaire des typhus graves, les travaux modernes tendent plutôt à incriminer le collapsus vasculaire périphérique, et en 1958, GREISSMANN et WISSE-MANN ont montré que la toxine du typhus murin produisait expérimentalement une baisse du flux sanguin avec vaso-constriction artériolaire.

- INFARCTUS DU MESENTERE
- CORONARITE
- THROMBOSES RETINIENNES
- MANIFESTATIONS VEINEUSES A TYPE DE PHLEBITE

Dans la responsabilité de ces divers accidents cardio-vasculaires, le typhus épidémique fut seul mis en cause au début (et, en 1920, WOLBACH et TODD isolent Rickettsia Prowazecki dans les cellules endothéliales des vaisseaux).

Mais rapidement les autres rickettsioses furent retrouvées à l'origine de ces complications : typhus murin (GOURION), fièvre boutonneuse, dont l'affinité pour le système veineux est soulignée par

de nombreux auteurs, fièvre Q (beaucoup plus rarement),néo-rickettsioses enfin.

Le tropisme vasculaire est donc un trait commun à toutes les variétés de rickettsies. Il semble cependant s'exercer avec un certain degré de " spécialisation " ; c'est ainsi que :

- Rickettsia Prowazecki engendre essentiellement des artérites et des myocardites ;
- Rickettsia Mooseri provoquerait plus rarement des détermination cardio-vasculaires ;
- Rickettsia Conori (fièvre boutonneuse) posséderait une affinité veineuse bien particulière ;
- Rickettsia Burneti (fièvre Q) serait moins souvent en cause, mais peut provoquer des péricardites ;
- Rickettsia Orientalis enfin, donnerait surtout des complications artériolaires.

II - L'affinité remarquable des rickettsies pour les tuniques vasculaires pose un problème de taille lorsqu'on aborde le chapitre des rickettsioses atypiques, dont la primo-invasion a été silencieuse ou méconnue.

Etant donné l'actuelle extension des rickettsies, et la variété des tableaux cliniques, souvent peu évocateurs, derrière lesquels il faut savoir les dépister, il était logique de penser à la possibilité d'une étiologie rickettsienne devant des affections cardio-vasculaires d'étiologie indéterminée (surtout lorsqu'on dispose au départ d'arguments d'ordre épidémiologique pouvant orienter le diagnostic).

Les techniques modernes de laboratoire, sensibles et spécifiques, ont permis cette vaste exploration dont les résultats commencent maintenant à prendre forme.

Ces travaux concernent surtout les endocardites infectieuses subaigües d'allure primitive, et les artérites juvéniles, type Buerger, mais aussi des syndromes vasculaires très variés au cours desquels une séro-agglutination positive a pu être retrouvée.

Tout le problème réside dans la difficulté de prouver la responsabilité rickettsienne de façon irréfutable. La certitude enthousiaste des uns s'oppose au septicisme des autres ; la vérité, comme toujours, semble se situer entre ces deux attitudes extrêmes.

ENDOCARDITES RICKETTSIENNES.

Une très nette recrudescence du nombre de cas d'endocardites infectieuses subaigües d'apparence primitive fut observée à la suite de la dernière guerre mondiale, en Allemagne notamment.

Comme le souligne WORMS, les observateurs d'Outre-Rhin se perdaient en conjectures sur les raisons profondes de cette vague d'"endocardites d'après guerre" (Nachkriegs endokarditis). Le même phénomène était observé en Espagne, en Italie, et dans les pays d'Europe Centrale.

- DONZELOT, KAUFMANN et VERNANT, s'appuyant sur le test de séro-protection cutanée et l'intradermo-réaction à l'antigène rickettsien, sont les premiers à envisager l'hypothèse d'une étiologie rickettsienne.

En 1950, ils rapportent 24 cas d'endocardite infectieuse subaiguë, survenus chez des sujets ayant tous été exposés au risque typhique (anciens prisonniers ou déportés pour la plupart ; les autres avaient séjourné plus ou moins longtemps en Afrique du Nord). Dans 3 cas, les antécédents de typhus étaient certains.

Sur le plan biologique :

- le test de séro-protection cutanée était positif 7 fois, sur 10 tests pratiqués ;
- l'IDR à l'antigène rickettsien fut positive 6 fois, sur 7 tests pratiqués.

Bien sûr, ces réactions mettent seulement en évidence les stigmates humoraux d'une rickettsiose ancienne. Elles ne constituent en aucune manière un test d'évolutivité et n'impliquent donc pas une responsabilité directe et actuelle des rickettsies.

Il n'en reste pas moins que chez ces 24 sujets, des antécédents typhiques étaient retrouvés, soit par l'interrogatoire, soit par le bilan biologique. Cette constatation était pour le moins troublante, et il était permis de voir là plus qu'une simple coïncidence.

Déjà, en 1947, TRIAS de BES, étudiant en Espagne ces formes d'endocardites subaiguës à hémoculture négative, avait pu noter que 80 % de ces cas masculins concernaient d'anciens combattants ou déportés. Toujours en Espagne, JIMENEZ DIAZ, publiant d'autres cas analogues, estimait que "cette forme peut être causée par des virus ou des germes du type des rickettsies" ; mais il ne s'agissait pour lui que d'une simple hypothèse.

On tenait donc un suspect : le typhus ; mais sa responsabilité restait à démontrer.

Dès lors, les observations similaires se multiplient.

- WORMS, qui s'est particulièrement attaché à l'étude de ce problème, rapporte l'observation d'un homme de 27 ans ayant présenté un typhus exanthématique certain à la suite d'un séjour de 2 ans dans les camps de déportation Allemands. Le test de séro-protection était positif pour *Rickettsia prowazekii*.

- CATTAN et Coll. publient 2 nouveaux cas :

- . l'un survenu chez un homme de 38 ans ayant séjourné plusieurs années auparavant dans une prison où sévit une épidémie de typhus. IDR, et test de séro-protection étaient positifs ;
- . l'autre cas intéresse une Polonaise de 36 ans, atteinte par ailleurs d'une maladie mitrale. Evolution fatale par insuffisance cardiaque.

- En 1952, FAURE publie à Bordeaux un cas d'endocardite avec séro-agglutination positive au 1/160 pour le typhus épidémique.

- MICHON et Coll., s'appuyant également sur la réaction de GIROUD, rapportent 3 observations de sigmoïdites aortiques, dont 2 positives à *Rickettsia Mooseri*, et une à *Rickettsia Prowazecki*.

Donc, jusque-là, lourdes présomptions, mais pas de preuves absolues.

- Mais en 1959, 2 observations anglo-saxonnes privilégiées apportent coup sur coup la preuve bactériologique directe et irréfutable de leur étiologie rickettsienne.

- . EVANS et Coll. réussissent, au cours d'une endocardite mortelle greffée sur une sténose valvulaire pré-existante, à isoler *rickettsia Burneti* à partir des valvules.
- . La même année, ROBSON et SHIMMIN rapportent un cas d'endocardite aortique mortelle survenue plusieurs mois après un épisode pulmonaire aigu étiqueté " pneumonie atypique ".

Au cours de l'évolution, les auteurs sont parvenus à isoler *rickettsia Burneti* deux fois, à treize mois d'intervalle, à partir du sang du malade. Cet isolement fut confirmé post-mortem à partir des végétations valvulaires.

Ces observations restent malheureusement isolées, et les nouveaux travaux publiés depuis reposent essentiellement sur la réaction de micro-agglutination sur lame de GIROUD.

C'est ainsi qu'en 1961, CHIAVERINI rapporte dans sa thèse inspirée par DELANOE, 11 cas d'endocardite avec agglutination positive observés au Maroc.

De son côté, WORMS envisage le rôle possible des rickettsioses par l'intermédiaire de lésions résiduelles ou évolutives de l'endocarde qui prépareraient la greffe in situ d'une infection microbienne. La négativité habituelle, mais non constante, des hémocultures

pourrait alors s'expliquer par les conditions de vascularisation de l'endocarde créées par le typhus et qui peuvent favoriser l'enkystement des foyers microbiens.

En conclusion, et quel qu'en soit le mécanisme intime, il paraît légitime de soupçonner la responsabilité d'une infection rickettsienne, récente ou ancienne, dans le déterminisme d'un certain nombre d'endocardites subaiguës d'allure primitive. Les cas où l'isolement des rickettsies a pu être réalisé à partir des végétations valvulaires sont à cet égard plus que démonstratifs.

En l'absence de cette preuve absolue, bien rarement administrée, un certain nombre d'arguments plaident en faveur de l'étiologie rickettsienne : arguments d'ordre épidémiologique et statistique d'une part, tests biologiques d'autre part.

ARTERITES JUVENILES ET RICKETTSIOSES.

Depuis la description qu'en fit Léo BUEGER en 1908, la " thrombo-angéite oblitérante " a suscité de multiples discussions étio-pathogéniques.

La simultanéité de sa description et de celle de la maladie de BRILL, l'identité de leur recrutement, les analogies cliniques et anatomopathologiques qu'elle présente avec les artérites post-typhiques ont attiré l'attention de nombreux auteurs qui se firent les défenseurs de la théorie de l'origine rickettsienne de la Maladie de Buerger, en s'appuyant d'abord sur la réaction de WEIL-FELIX, puis sur la réaction de micro-agglutination sur lames.

La fréquence des artérites du jeune chez les sujets ayant eu le typhus ou ayant manifestement couru le risque d'en être atteints, constitue, là encore, un argument épidémiologique de poids.

Malgré la publication de très nombreux travaux, solidement étayés, l'unanimité est loin d'être faite, et la discussion n'est pas close.

Nous aurons l'occasion de revenir plus longuement sur cet important problème.

MANIFESTATIONS VEINEUSES.

Les phlébites rickettsiennes ne sont pas rares. Il y a 30 ans, OLMER insistait déjà sur les phlébites observées au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

En 1959, GIROUD, BERNARD et Coll., au cours d'une thrombo-phlébite récidivante compliquée d'embolie pulmonaire, parviennent à

isoler la néo-rickettsie Q 18 à partir d'une biopsie veineuse. Des amas de corpuscules rickettsiens existaient notamment à la jonction média-intima.

Le traitement par la Chloromycetine devait amener la guérison.

Par ailleurs, les observations de thrombo-phlébites avec séro-agglutination positive sont nombreuses :

- MICHON rapporte un cas de septicémie veineuse subaiguë, type Vaquez, avec séro-agglutination positive pour *Rickettsia Mooseri* ;

- DELANOË publie deux observations intéressantes :

. la première concerne une femme de 55 ans, hospitalisée au Maroc pour phlébite du membre inférieur gauche.

La séro-agglutination donnait les résultats suivants :

++++ 1/160 pour *Rickettsia Prowazecki*

et

++++ 1/80 pour *Rickettsia Mooseri*
(co-agglutination de groupe)

Un nouvel examen pratiqué 10 jours plus tard confirmait cette positivité :

++ 1/160 pour *Rickettsia Mooseri*

+ 1/320 pour *Rickettsia Prowazecki*

Le traitement anticoagulant associé à l'antibiothérapie devait amener la guérison clinique.

Le second cas fut observé en France.

. il s'agit d'une infirmière de 30 ans présentant une thrombo-phlébite récidivante du membre inférieur gauche évoluant depuis 3 mois et traitée par les anticoagulants (hypocoagulabilité efficace vérifiée par la thromboelastographie).

L'absence d'amélioration et l'évolution à rechutes conduisent à demander une micro-agglutination.

Le 18.4.61 :

+ 1/320 pour *Rickettsia Prowazecki*.

Un traitement par la Terramycine est alors mis en route par cures de 10 jours, avec intervalles de 10 jours, à raison de 1 gr. par jour. L'amélioration fonctionnelle est rapide et nette : on note par ailleurs la disparition du signe de Homans.

Le 5.5.61 ,
une nouvelle micro-agglutination donne le résultat suivant :

+ 1/640 pour *Rickettsia Prowazecki*.

Cette augmentation du taux des anticorps doit sans doute être mise sur le compte d'une " réactivation " provoquée par le traitement antibiotique.

Le 25.5.61, puis le 7.6.61, la séro-agglutination était devenue négative. Il est à noter que la malade n'avait jamais quitté la France et ne présentait aucun antécédent évocateur. Cependant, comme le souligne DELANOE, sa qualité d'infirmière peut expliquer sa contamination.

- Des observations similaires ont été publiées notamment par ROLLIER au Maroc, et par MICHON et l'Ecole de Nancy en France.

MICHON rapporte en particulier un cas de thrombo-phlébite de la veine Porte observé chez un jeune Nord-Africain, avec une séro-agglutination positive au 1/400 pour *Rickettsia Conori*.

PERICARDITES RICKETTSIENNES .

Si les péricardites rickettsiennes sont connues depuis longtemps chez l'animal (CURASSON), elles ont été assez rarement décrites en pathologie humaine. Cependant :

- MATHIEU et Coll. publient en 1959 un cas de péricardite néo-rickettsienne contractée en Lorraine ;

- La même année, MOUQUIN, HATT et Coll. rapportent une observation de pleuro-péricardite primitive à *Rickettsia Conori*.

- En 1961, CHIAVERINI, étudiant dans sa thèse le problème des péricardites aiguës cryptogénétiques, souligne que, dans ce cadre actuellement en plein démembrement, les rickettsioses semblent avoir une responsabilité étiologique importante.

L'auteur rapporte 7 cas de péricardites aiguës réagissant aux antigènes rickettsiens.

ATTEINTES CORONARIENNES.

Certains auteurs ont été frappés par la survenue d'infarctus du myocarde chez des sujets jeunes présentant des antécédents typhiques certains, ou réagissant aux antigènes rickettsiens. (GIROUD ; DELANOE ; BERNARD ; TAPIE et GADRAT) .

Ce phénomène est particulièrement troublant dans les pays à faible niveau de vie, dont la population ne présente jamais de troubles importants du métabolisme lipidique - ces pays constituant justement des régions d'endémie typhique.

L'action des antibiotiques est un autre argument pouvant amener à poser le problème de la responsabilité des rickettsioses à l'origine de certains syndromes coronariens.

C H A P I T R E V

O B S E R V A T I O N S

Le travail que nous présentons ne constitue pas une étude systématique et rigoureuse telle qu'elle aurait pu être réalisée en milieu hospitalier. Il résulte de l'exploitation d'une clientèle privée observée, il est vrai, dans le milieu privilégié d'une station thermale (1). Le temps d'observation a donc été très court, et s'est situé à n'importe quel stade de l'évolution, ce qui sous-entend l'importance des antécédents, et aussi le fait que nous ayons utilisé un seul test biologique : la micro-agglutination, pour laquelle il nous est difficile de parler de courbe évolutive. Nous ne nous sommes pas adressés à des tests difficilement réalisables en pratique courante (réaction de neutralisation et réactions d'hypersensibilité).

Une autre faille de ce travail est l'absence d'un groupe témoin de non malades testés parallèlement.

Nous avons testé surtout les malades ayant :

- une artériopathie ayant débuté à moins de 40 ans,
- ou chez lesquels on retrouvait la notion de séjour plus ou moins prolongé en pays d'endémie typhique,
- ou dont l'aspect ou l'évolution cliniques permettaient d'évoquer une étiologie infectieuse.

Nous présentons d'abord un tableau d'ensemble de nos résultats à réactions négatives, qui permettra de juger du recrutement de nos cas testés et d'établir d'utiles comparaisons.

	<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>OBSERVATIONS SOMMAIRES</u>
1	M	70	Athérosclérose coronarienne et artériopathie des membres inférieurs. Cholestérolémie : 2,75.
2	M	62	Infarctus + artérite des membres inférieurs.
3	M	53	Artérite des membres inférieurs. Séjour au Maroc avec " fièvres ". Cholestérol : 1,78.
4	M	56	Troubles trophiques des orteils. Oblitérations distales et symétriques.

(1) - Nous devons ces observations à l'obligeance de Monsieur le Docteur DELANOE qui en a fait antérieurement l'objet d'une publication.

(Voir bibliographie n° 39).

Sexe Age

OBSERVATIONS SOMMAIRES

5	M	55	Troubles trophiques des orteils. Oblitérations distales et symétriques. Marin. Habite les bords de la Méditerranée.
6	M	48	Artérite des membres inférieurs. Cholestérol: 2, 16. Oblitérations distales et symétriques. <u>Antécédents de typhus connus.</u>
7	M	48	Artérite des membres inférieurs. Oblitérations distales et symétriques. Déporté 4 ans en Allemagne Orientale. Cholestérol : 3, 30.
8	M	64	Artérite des membres inférieurs. Cholestérol: 2, 65. <u>Antécédents de typhus connus, Russie 1919.</u>
9	M	63	Ischémie myocardique, Maladie de Buerger, avec artériographie et histopathologie caractéristiques. 17 ans de séjour en Pologne. Cholestérol : 2, 42.
10	M	48	Artérite des membres inférieurs. Déporté 4 ans 1/2 en Sibérie. 20 cigarettes. Cholestérol : 2, 83.
11	M	49	Artérite des membres inférieurs ayant débuté à 41 ans. H. T. A. Cholestérol : 2, 60.
12	M	59	Artérite des membres inférieurs 12 ans de séjour en Algérie. Cholestérol : 2, 46.
13	M	47	Artérite des membres inférieurs. Cholestérol: 2, 50. 40 cigarettes. Début à 45 ans.
14	F	51	Artérite des membres inférieurs. Phlébites des membres inférieurs. Habite l'Algérie. Cholestérol: 1, 80.
15	F	50	Artérite distale et symétrique des membres inférieurs. Phlébites multiples. Cholestérol : 2, 30.
16	M	52	Artérite des membres inférieurs. Phlébites multiples. 10 cigarettes. Cholestérol : 1, 80.
17	M	41	Artérite des membres inférieurs. Syndrome de RAYNAUD.
18	M	62	Infarctus. Artérite des membres inférieurs. Leucose lymphoïde. 15 cigarettes. Originaire d'Europe Orientale. Cholestérol : 2, 10.
19	M	64	Héberden, syndrome du carrefour. Nombreux séjours au Moyen-Orient. Cholestérol : 3, 16.
20	M	55	Début à 53 ans par phlébite. Artérite des membres inférieurs. 20 cigarettes. Cholestérol : 2, 05.
21	M	48	Début à 41 ans par phlébite. Artériopathie des membres inférieurs débutant à 42 ans. Cholestérol: 3, 24.
22	F	48	Syndrome du carrefour. Cholestérol : 3, 66. A vécu au Moyen-Orient toute sa vie.

	Sexe	Age	OBSERVATIONS SOMMAIRES
23	M	49	Artérite des membres inférieurs. Cholestérol: 2, 33.
24	M	46	Typhus en 1939. Artérite des membres inférieurs et du membre supérieur droit. Ischémie myocardique. Asthmatique. Cholestérol : 3, 33. A toujours vécu en Algérie.
25	M	48	Héberden. Artérite des membres inférieurs. Cholestérol : 1, 80. A longtemps vécu en Espagne.
26	M	51	Allergie (oedème de Quincke). Péricardites nombreuses. Artérite des membres inférieurs. 40 cigarettes. Habite le littoral méditerranéen. Cholestérol : 2, 79.
27	F	80	Thromboangéite typique ayant débuté à 71 ans.
28	M	62	Thromboangéite à début phlébitique. Cholestérol : 3, 20.
29	M	33	Buerger typique. 10 cigarettes.
30	M	46	Artérite des membres inférieurs ayant débuté à 38 ans. Amputation. Malade ayant toujours vécu en Afrique. 40 - 60 cigarettes. Cholestérol : 3, 17.
31	M	39	Artérite des membres inférieurs ayant débuté à 35 ans. Infarctus à 33 ans. Cholestérol : 2, 92.
32	M	37	Artérite des membres inférieurs. Début à 36 ans. 8 à 10 cigarettes. Cholestérol : 2, 66.
33	M	37	Début à 36 ans chez sujet très sportif. 12 cigarettes Cholestérol : 2, 22. art. iliaque primitive g. Syndrome de RAYNAUD.
34	M	37	Artérite des membres inférieurs distale et bilatérale. Début à 34 ans. Cholestérol : 2 g. 20 cigarettes.
35	M	48	Artérite des membres inférieurs. Début à 37 ans. Cholestérol : 2 - 15 cigarettes. 5 ans de captivité.
36	M	37	Artérite type juvenile. 30 cigarettes. Cholestérol : 2, 85.
37	M	40	Artérite type juvénile, début à 39 ans. Hypertension artérielle. 20 cigarettes. Cholestérol : 2, 25.
38	F	30	Phlébite à bascule d'étiologie indéterminée.
39	F	23	Phlébite post-partum. Pédieuse non perçue.
40	F	63	Phlébites superficielles récidivantes.
41	F	52	Syndrome de Raynaud. Myélite d'origine indéterminée
42	F	52	Héberden. Hémorragies rétinienne multiples après épisodes infectieux.

Nous donnons maintenant un bref résumé des 11 observations à sérologie positive :

OBSERVATION N° 43 .

M . . . , 33 ans, est atteint d'obésité de type androïde. Antécédents éthyliques. 20 à 40 cigarettes. Le malade, vu en août 1962, souffre depuis 8 mois de gêne à la marche et de douleurs plus ou moins permanentes dans les pieds. Aux membres inférieurs, seules les fémorales battent. Tension artérielle : 12/6. Auscultation : souffle systolique de base, non frémissant, irradiant vers les carotides.

E. C. G. : bloc incomplet gauche. On pense à la possibilité d'un rétrécissement aortique. Cholestérol : 2, 15.

2. 8. 62	R. Prowazecki	+ 1/320
	R. Conori	+ 1/1280
27. 8. 62	R. Conori	+ 1/2560

OBSERVATION N° 44 .

Mme G . . . , 38 ans, est vue en août 1962 pour " Maladie de Buerger ". Le début des troubles remonte à l'âge de 26 ans. Il a été caractérisé par des troubles trophiques aux orteils, précédés par des brûlures de la plante des pieds . Sympathectomie lombaire gauche. Le 4 avril 1962, une artériographie montre que l'ensemble des parois artérielles sont régulières. Les artères sont graciles, de calibre rétréci. Les collatérales sont rares . On note, au cou-de-pied, une oblitération terminale des artères jambières, dont la suppléance est assurée par un sinueux peloton de vasa-vasorum qui épousent le trajet artériel. Le 11 avril 1962, amputation du 2ème orteil gauche. La plaie ne devait pas cicatriser. Les douleurs nocturnes sont violentes ; la malade prend régulièrement du Palfium. Cholestérol : 3 gr. La malade fume 30 cigarettes par jour.

7. 8. 62	R. Prowazecki	+ 1/1280
	R. Mooseri	+ 1/160
29. 8. 62	R. Prowazecki	+ 1/1280
	R. Conori	+ 1/160

On apprend, par l'interrogatoire, que la malade a séjourné à Menton en 1949 pendant 7 mois 1/2. Elle a présenté alors un amaigrissement inexpliqué de 16 kilos. Et en 1950, commençait la maladie artérielle. Chez cette femme jeune et bien réglée , l'infection a joué un rôle étiologique déterminant et l'amaigrissement fut, en réalité, la seule traduction clinique d'un typhus atypique.

OBSERVATION N° 45 .

C... , 50 ans, souffre depuis l'âge de 37 ans de claudication intermittente. Artériopathie oblitérante bilatérale des membres inférieurs. Atypies de la repolarisation ventriculaire.

T.A. : 18/9. Cholestérol : 2,32.

30.6.61	R. Mooseri	+ 1/160
29.8.61		négative
19.2.62		négative

Le malade était au Maroc depuis 3 ans au moment où sont apparus les premiers signes ; il avait de plus passé 3 ans en Tunisie. Le malade fume 15 cigarettes par jour.

OBSERVATION N° 46 .

A... , 39 ans, claudication intermittente depuis l'âge de 35 ans. 15 cigarettes par jour. Artériopathie oblitérante bilatérale à prédominance gauche. Coeur normal à l'oreille, aux rayons X et à l'E.C.G.

21.4.61	R. Prowazecki	+ 1/320
8.5.61	R. Prowazecki	+ 1/640
21.7.61	R. Prowazecki	+ 1/320
26.8.61	R. Prowazecki	+ 1/80 (après 30 jours de Terramycine).

Le malade avait été déporté deux ans en Pologne.

OBSERVATION N° 47 .

G... , 43 ans, manoeuvre, 20 cigarettes par jour. Depuis l'âge de 39 ans, claudication intermittente. Une aortographie montre, aux iliaques, un aspect de dolichomégartères, avec quelques plaques d'athérome, notamment à la fourche. Oblitération segmentaire des 2 fémorales superficielles. Au-dessous, l'aspect est celui de l'arbre artériel d'une artériopathie de type juvénile. Deux types différents de lésions semblent ici coexister. Le coeur est normal à l'oreille et aux rayons X.

17.5.61	R. Mooseri	1/160
30.5.61	R. Mooseri	1/160
13.5.62		négative après traitement.

Le malade avait vécu jusqu'en 1939 dans le sud de l'Espagne; en 1942, il avait été en camp de concentration : les baraquas étaient infestées de rats.

OBSERVATION N° 48.

Ancien légionnaire, 46 ans. Début de la claudication à l'âge de 30 ans. Syndrome du carrefour. Atypies ventriculaires gauches discrètes.

15.5.61	R. Prowazecki	+ 1/320
9.6.61	R. Prowazecki	+ 1/320
30.3.62	Q 18 (néo-rickettsiose)	+ 1/20

Mais en outre, on doit signaler une hypercholestérolémie élevée chez ce malade :

6,89	en début de maladie
3 g.	en 1958
2,89	en 1962

Les deux facteurs, dysmétabolique et infectieux, sont ici sans doute intervenus de façon convergente dans l'étiologie de l'affection.

OBSERVATION N° 49.

B... , 36 ans, 10 cigarettes, souffre depuis deux ans de difficultés à la marche. En 1961, à Lille, est porté le diagnostic d' "artérite juvénile". Les artériographies montrent une image caractéristique, avec oblitérations bilatérales et distales. Coeur normal à l'oreille, aux rayons X et à l'électrocardiogramme. L'évolution a été marquée, en outre, de poussées phlébitiques successives. Cholestérol : 1,60

23.6.62	R. Conori	+ 1/160
5.7.62	R. Conori	+ 1/160

L'étiologie infectieuse semble ici seule en cause. Il est à souligner que ce malade a toujours vécu dans le nord de la France.

OBSERVATION N° 50.

R... , 62 ans, malade depuis l'âge de 54 ans. Artériopathie des membres inférieurs. Oblitérations distales et symétriques. Amputation de l'avant-pied gauche. Découverte à l'E.C.G. d'un infarctus antéro-septal localisé ancien. Cholestérol : 2,30.

3.6.61	R. Conori	+ 1/160
17.7.61		Résultat négatif

Malade ayant toujours habité Marseille, où furent décrits en France les premiers cas de fièvre boutonneuse (Olmer).

OBSERVATION N° 51.

L ..., 68 ans, 15 cigarettes. Hypertension artérielle systolo-diastolique (26/10). E.C.G. hypertrophie ventriculaire gauche + ischémie sous-épicardique antérieure étendue. Gêne discrète à la marche. Tous les pouls artériels sont perceptibles, mais les indices oscillométriques sont franchement diminués, surtout à droite. Ceci, évoque davantage des lésions sténosantes qu'oblitérantes.

14.5.61	R. Prowazecki	+ 1/640
	R. Mooseri	+ 1/320
9.6.62	R. Prowazecki	+ 1/1280
	R. Mooseri	+ 1/320

On relève dans les antécédents la notion d'un typhus exanthématique sévère contracté en Russie en 1919, (soit plus de 40 ans avant l'examen).

OBSERVATION N° 52.

S ..., 65 ans, vu en 1961 pour maladie de Raynaud sévère ayant débuté en novembre 1960. Malade fumant peu, 5 à 6 cigarettes. Coeur par ailleurs normal à l'oreille et aux rayons X.

1.6.61	R. Prowazecki	+ 1/320
	R. Mooseri	+ 1/320
27.6.61	R. Prowazecki	+ 1/320
	R. Mooseri	+ 1/160

Le malade cesse de fumer et est mis à la Terramycine (8 cures de 10 jours à raison de 1 g. par jour, pendant un an).

En juillet 1962, le malade est métamorphosé. Le faciès est rajeuni; les doigts plus souples ont perdu leur pâleur. Le taux des anticorps, positif encore en janvier 1962, s'était négativé en mars. Ce malade, israélite avait été déporté à Büchenwald et à Auschwitz.

OBSERVATION N° 53.

D ..., 37 ans. Malade souffrant depuis une quinzaine d'années d'hémorragies rétinienne répétées, d'étiologie indéterminée. La tension est à 16/9, le coeur normal à l'oreille, aux rayons X et à l'E.C.G. . L'hyperglycémie provoquée est normale.

30.1.62	R. Prowazecki	+ 1/320
26.3.62	R. Conori	+ 1/160

Le malade représentant de commerce a toujours habité Toulouse.

En résumé, sur 53 malades testés, les résultats ont été positifs 11 fois, soit dans 20,7% des cas. Ce pourcentage est nettement plus élevé chez les malades dont l'artériopathie a débuté à moins de 40 ans : sur 17 cas testés, 7 sont positifs, soit dans 41 % des cas. Le pourcentage est beaucoup plus faible pour les artériopathies ayant débuté après la quarantaine ; 2 cas sur 28, soit seulement dans 7 % des cas. On note enfin deux résultats positifs au cours d'angiopathies diverses (artériopathie rétinienne, maladie de Raynaud).

Sur le plan épidémiologique, 3 observations concernent des malades n'ayant pas séjourné dans les pays d'endémie typhique. (Obs. n° 43, 49, 53).

Sur les 8 cas restants, 3 concernent des malades ayant été déportés ou mis en camp de concentration.

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

C H A P I T R E V I

ARTERITES JUVENILES

La majorité des observations que nous venons de rapporter concerne des artérites ayant débuté chez des sujets de moins de 40 ans. Nous croyons donc nécessaire de dresser un rapide tableau de l'artérite juvénile, " type Buerger ", et de rappeler les multiples discussions étiopathogéniques dont elle a été l'objet.

LA " MALADIE de BUERGER " .

Bien que certains auteurs lui refusent encore l'autonomie et ne voient en elle qu'une forme juvénile particulière de l'arthérosclérose, la thrombo-angéite oblitérante du jeune est bien individualisée cliniquement et artériographiquement. Mais son étiopathogénie reste très controversée. Les différentes hypothèses pathogéniques avancées n'ont pu qu'éclairer le problème sans parvenir à le résoudre : chacune a ses partisans comme ses détracteurs.

CLINIQUEMENT, la maladie frappe l'adulte jeune, avec une très nette prédominance pour le sexe masculin. Elle peut atteindre des territoires variés : membres inférieurs le plus souvent, mais aussi membres supérieurs avec une fréquence non négligeable ; l'atteinte des artères viscérales est plus rare.

Le début peut être marqué par des phlébites des veines superficielles, et cette participation veineuse est un des traits dominants de la thrombo-angéite oblitérante.

L'évolution est très caractéristique, se faisant par poussées successives qui débutent par des troubles artériels subjectifs généralement importants (sensations d'engourdissement et de fourmillement, douleurs vives à type de brûlure, claudication intermittente). Les troubles trophiques et la gangrène suivent de près, et cette précocité est, en soi, très évocatrice.

L'examen des membres inférieurs met en évidence un oedème localisé parfois lié à des thromboses veineuses. Les troubles trophiques sont importants : la peau est sèche et écailleuse, les ongles sont épaissis, l'atrophie musculaire est précoce.

"Tous ces signes sont les témoins de la tropho-névrose sympathique par atteinte veineuse et nerveuse simultanée" (J.G. Bernard).

On note la diminution ou la disparition d'un ou plusieurs poulx périphériques, et une réduction franche et globale de l'indice oscillométrique.

A long terme, tous les intermédiaires sont possibles entre les formes bénignes cédant après quelques poussées, et les formes aiguës rapidement progressives et mutilantes obligeant à des amputations successives.

LES IMAGES ARTERIOGRAPHIQUES sont également très caractéristiques, et témoignent de la diffusion de l'atteinte artéritique.

La totalité de l'arbre artériel est intéressé par un spasme important : les artères sont fines, graciles, rectilignes, régulièrement rétrécies, et l'on n'observe pas, au moins dans les formes typiques, d'images de surcharges pariétales.

Les oblitérations sont généralement basses et intéressent surtout les artères de la jambe et du pied.

L'aspect est donc bien différent de celui observé au cours de l'artérite sénile ou présénile par surcharge.

Outre sa valeur diagnostique, l'artériographie est très précieuse pour suivre l'évolution; d'autre part, en précisant le niveau de la thrombose, elle permet de poser en toute connaissance de cause d'éventuelles indications opératoires.

ETIO - PATHOGENIE .

On sait que BUEGER avait fait de la thrombo-angéite une affection réservée aux Israélites ("Non syphilitic arteris obliterans of Hebrews"). Il avait pour cela quelque raison puisque sur 500 des malades qu'il avait observés, 496 étaient des Juifs, pour la plupart originaires d'Europe Centrale.

Mais cette exclusivité n'est plus retenue aujourd'hui. La maladie de BUEGER s'est manifestée en Europe à la suite de la guerre de 1939-1945; elle est relativement fréquente en Amérique du Nord - et pas seulement chez des sujets d'origine Israélite -. Par contre, certaines races en seraient épargnées (Noirs).

Sur les 42 cas rapportés par DEFRANCE au Maroc, la répartition est la suivante : 1 Européen, 2 Israélites, 39 Musulmans.

La notion de terrain est donc bien difficile à préciser. Tout au plus peut-on retenir que la thrombo-angéite oblitérante est une maladie de l'adulte jeune, et une maladie de l'homme.

Certains facteurs favorisants ont été mis en évidence : ci-

tons notamment le froid, l'humidité, les conditions générales de vie (misère, périodes d'après-guerre). Le tabac joue très certainement un rôle favorisant, et surtout aggravant, de même que l'intoxication par le chanvre Indien (Kif) à laquelle STERNE a rapporté, en 1959 29 cas d'artérites juvéniles observés au Maroc.

Quant à la pathogénie proprement dite de la Maladie de BUERGER, elle est encore mystérieuse.

Deux hypothèses fondamentales, et fondamentalement opposées au départ, sont en présence.

LA THEORIE ENDOCRINIENNE fait de la Maladie de BUERGER la conséquence d'un déséquilibre surrénalien.

OPPEL, en Russie, considérant l'artérite comme le résultat d'un hypersécrétion d'adrénaline entraînant une vaso-constriction excessive, fut le premier, en 1931, à pratiquer une surrénalectomie pour thrombo-angéite oblitérante. Il fut suivi par ARKANIKOWA qui, en 1934, publiait une série de 140 thrombo-angéites traitées par surrénalectomie avec 50 % de succès.

L'idée fut ensuite reprise par LERICHE et son école, et par un certain nombre de chirurgiens européens. En 1947, LERICHE et FONTAINE font état de 18 surrénalectomies avec sympathico-splanchnicectomie bilatérale, avec un pourcentage important de succès (plus de 72 %).

La thèse de l'origine surrénalienne de la thrombo-angéite a donc des partisans convaincus.

En fait, il n'a jamais été possible de reproduire expérimentalement des artérites chez l'animal par des injections répétées d'adrénaline. Par contre, SELYE a pu obtenir par injections de DOCA.

On tend donc actuellement à incriminer un dysfonctionnement du cortex surrénal plutôt qu'une sécrétion exagérée d'adrénaline. L'artérite serait alors le résultat d'un dyscorticisme avec hypersécrétion de minéralo-corticoïdes pro-inflammatoires, et déficit de gluco-corticoïdes anti-inflammatoires.

Aussi la surrénalectomie bilatérale totale a-t-elle été préconisée, notamment par FERRAND et ELBAZ, et par GOVAERTS et GELIN, dans les artérites non améliorées par le traitement classique.

L'intervention, supprimant toute sécrétion de minéralo-corticoïdes, "placerait l'organisme dans des conditions aussi opposées que possible à celles qui déterminent l'artérite expérimentale". Le traitement substitutif à base de cortisone, parfaitement toléré et facilement contrôlé - aux dires de ces auteurs - permettrait aux malades de mener une vie pratiquement normale.

Sur 9 surrénalectomies totales pratiquées par GOVAERTS et GELIN de 1953 à 1961, dans des cas très sévères, les résultats

sont les suivants :

2 malades sont morts quelques mois après l'intervention du fait d'accidents thrombo-emboliques, un troisième a été perdu de vue : l'état des 6 autres opérés est très satisfaisant, et 4 d'entre eux ont pu reprendre leur activité professionnelle.

Quoi qu'il en soit, cette théorie surrénalienne ne repose en fait sur aucune base scientifique vraiment solide :

- l'examen anatomo-pathologique des surrénales enlevées n'a jamais fourni de preuves absolument convaincantes. Tout au plus a-t-on pu noter dans certains cas une atrophie de la glomérulée, avec hypertrophie de la fasciculée, et "une impression d'ensemble d'hyperactivité avec vasodilatation capillaire et présence d'infiltrats cellulaires".

- L'argument essentiel reste le résultat, parfois appréciable, de la surrénalectomie considérée comme thérapeutique pathogénique.

Tous les auteurs ne sont cependant pas d'accord sur la qualité de ces résultats. DEFRANCE, au Maroc, fait état de 66 % d'échecs ; il est vrai que tous ses opérés se trouvaient au stade IV de LERICHE, avec complications ulcéreuses et gangréneuses ; d'autre part, les surrénalectomies n'ont été que subtotales, l'administration régulière d'un traitement substitutif obligatoire étant difficilement réalisable dans ce pays.

THEORIE DE L'ORIGINE INFECTIEUSE .

L'origine infectieuse de la thrombo-angéite oblitérante, déjà envisagée par BUERGER dans sa description princeps est admise par la majorité des auteurs anglo-saxons.

Dans ce cadre infectieux, les rickettsies, dont nous n'avons plus à souligner le tropisme vasculaire, figurent naturellement en très bonne place depuis les travaux de GOODMAN qui fut le premier à les mettre en cause, d'abord en 1916, puis en 1937.

En 1930, ANGELESCU et Coll. estiment que le typhus peut être un facteur étiologique d'artérite oblitérante chronique.

En 1933, TROISIER et HOROWITZ vont jusqu'à émettre l'avis que l'artérite juvénile est au typhus ce que la maladie de PARKINSON est à l'encéphalite, et la Paralysie Générale à la Syphilis.

LERICHE lui-même, comme le soulignent BERNARD et Coll., avait noté que la thrombose artérielle du jeune revêtait une allure pseudo-épidémique et survenait de préférence dans les périodes d'après-guerre.

La recrudescence des affections rickettsiennes au cours et à la suite de la seconde guerre mondiale, et la fréquence des artérites

juvéniles observées parallèlement sont venues relancer l'hypothèse de GOODMAN.

Dans le même temps, le progrès apporté au diagnostic biologique des rickettsioses par les travaux de GIROUD permettait d'entreprendre une étude approfondie de la question, particulièrement dans les régions d'endémicité (Ecoles Roumaine et surtout Marocaine). C'est ainsi qu'au Maroc, COMTE, OURADOU et DEFRANCE en arrivent à considérer " la thrombo-angéite oblitérante comme une résurgence rickettsienne, en partie comparable au typhus bénin de BRILL ".

En France même, de nombreux travaux ont été publiés sur la question (GIROUD - MICHON et l'Ecole de Nancy, WORMS, Ecole du Val de Grace, DELANOE).

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ETIOLOGIE RICKETTSIENNE DE LA THROMBO-ANGEITE OBLITERANTE.

I/- Le tropisme vasculaire des rickettsies, admis par tous, constitue à lui seul un argument de poids. On connaît la fréquence de l'atteinte artérielle au cours du typhus. Lors des artérites typhiques aiguës, liées à l'action directe du germe sur la paroi, de nombreuses rickettsies sont retrouvées dans les cellules de l'endothélium (WOLBACH et TODD - 1920).

Cet angiotropisme, commun à toutes les variétés de rickettsies, avec cependant une certaine prééminence des rickettsies dites majeures, est naturellement valable pour les formes inapparentes ou atypiques des rickettsioses. Mais si quelques auteurs ont pu isoler des rickettsies dans les tuniques vasculaires au cours de Maladies de BUERGER confirmées (J.G. BERNARD), ces observations restent malheureusement trop exceptionnelles pour entraîner une conviction sans réserve.

II/ - ARGUMENTS EPIDEMIOLOGIQUES .

L'hypothèse de l'étiologie rickettsienne de la thrombo-angéite prend corps si l'on songe aux circonstances de découverte des typhus résurgents bénins (BRILL) et de la Maladie de Léo BUERGER. De nombreux auteurs ont été frappés par la simultanéité de leur description, et par l'identité de leur recrutement :

les deux affections ont été observées parallèlement, au début du siècle, dans le même " Mount Sinai Hospital " de New-York, et sur une même population faite d'Israélites émigrés d'Europe Centrale, zone d'endémie rickettsienne connue. Ce parallélisme a été maintes fois souligné depuis et certains en ont tiré argument pour envisager une étiologie typhique commune aux deux affections.

Quoi qu'il en soit de ce fait historique, on ne peut que constater que l'artérite juvénile inflammatoire, type " BUERGER ", sans

participation de troubles métaboliques, s'observe électivement dans les régions d'endémie typhique. Le Maroc en est un exemple frappant : dans le service de COMTE et OURADOU, le recrutement essentiellement Européen noté jusqu'en 1956, permettait d'observer de très rares cas d'artérites juvéniles noyés dans la masse des artérites par surcharge. Tout a brusquement changé en 1957, et de 1958 à 1960, parmi une clientèle exclusivement musulmane, au niveau de vie plus faible, donc plus exposée, les auteurs observaient 33 artérites juvéniles contre 6 artérites de type sénile.

On peut souligner également la recrudescence des thrombo-angéites dans les périodes troublées, favorables au développement des affections typhiques (périodes d'après-guerre, camps de concentration...).

La valeur de ces notions épidémiologiques est indéniable, mais il nous faut insister une fois encore sur l'extrême diffusion actuelle des rickettsioses, dont le domaine géographique s'est étendu au point que l'on peut maintenant parler d'ubiquité. On est donc en droit de suspecter l'origine rickettsienne de maladies de BUERGER observées chez des sujets n'ayant jamais vécu dans les zones d'endémie classiques.

III/ - ARGUMENTS HISTO-PATHOLOGIQUES .

Il était intéressant de comparer les lésions histo-pathologiques observées dans les artérites typhiques aiguës d'une part, et au cours des thrombo-angéites d'autre part.

L'image histologique présente de grandes analogies et, dans les deux cas, le processus inflammatoire prédomine sur le processus dégénératif. Un infiltrat à cellules rondes se développe dans le tissu sous-endothelial, et fuse vers la périphérie, atteignant l'adventice après avoir effondré la charpente élastique.

Dans les deux affections, la localisation est plus volontiers artériolaire, et l'atteinte veineuse concomitante peut s'observer.

Enfin, le processus ischémique est le même : il s'opère par constitution progressive d'un caillot au contact de l'endothélium lésé.

- Cet argument histologique a été longtemps exploité par les partisans de l'étiologie typhique commune des deux affections, et plus particulièrement par GOODMAN.

En fait, actuellement, les anatomo-pathologistes sont moins affirmatifs, et la Commission Américaine du Caire (1952) conteste cette similitude histo-pathologique. Mais, de toute façon, l'importance du processus inflammatoire plaide en faveur de l'étiologie infectieuse de la thrombo-angéite oblitérante.

IV/ - ARGUMENTS BIOLOGIQUES .

Les faits biologiques constituent l'argument essentiel et le plus convaincant. En effet, les progrès récents observés dans le domaine de la sérologie ont permis de rattacher à l'étiologie rickettsienne un certain nombre de manifestations cliniques atypiques, et d'individualiser notamment des rickettsioses à traduction purement vasculaire.

C'est ainsi que de nombreuses études ont été faites, tant en France qu'à l'étranger, en testant systématiquement les thrombo-angéites par la réaction de micro-agglutination sur lames de P. GIROUD. Les résultats de ces travaux sont particulièrement intéressants et démonstratifs car, dans la majorité des publications, le pourcentage de positivité des réactions est très élevé.

DEFRANCE, en milieu endémique, trouve des réactions positives dans 85,7 % des cas.

J.G. BERNARD observe des agglutinations franchement positives pour la moitié de ses artérites juvéniles ; il s'agit là d'une population de militaires ayant tous séjourné plus ou moins longtemps en zone d'endémie.

A Royat, la réaction de GIROUD appliquée systématiquement à nos cas de thrombo-angéites s'est révélée positive dans un peu moins de la moitié des cas (41 %).

Cette fréquence des positivités chez les artéritiques prend toute sa valeur si l'on effectue une étude comparative des résultats de la micro-agglutination sur des populations témoins.

Au Maroc, DEFRANCE appliquant la réaction de GIROUD à 26 malades non artéritiques, note les résultats suivants :

- 2	agglutinations positives (7,6 %)
- 8	" douteuses (30,7 %)
- 16	" négatives (61,5 %).

Comme nous le verrons dans nos commentaires biologiques, ce faible pourcentage de positivité diminue encore très notablement lorsque l'on quitte les régions d'endémicité.

TELS SONT LES ELEMENTS QUI VIENNENT ETAYER L'HYPOTHESE DE L'ETIOLOGIE RICKETTSIENNE DES THROMBO-ANGÉITES. Certes, aucun n'est à lui seul absolument convaincant et il semble bien difficile d'établir un diagnostic sur la foi d'un simple séjour en zone endémique, ou même sur le vu d'une sérologie positive isolée. Mais l'ensemble de ces faits constitue, selon le mot de DAUPHIN, un "faisceau singulièrement cohérent d'arguments et de présomption", permettant d'envisager légitimement la responsabilité de l'infection rickettsienne dans la genèse de certaines artérites juvéniles lorsque

les antécédents cliniques, le contexte épidémiologique et l'exploration biologique concordent.

Bien sûr, la preuve absolue de la nature de ces artérites reste parfois difficile à établir :

- le début de la thrombo-angéite peut survenir de longues années après un séjour en zone endémique ;
- d'autre part, lorsque le processus artéritique se développe à distance de l'épisode infectieux initial, souvent passé inaperçu, il ne faut pas s'attendre à trouver des taux d'agglutination très élevés, car les formes résistantes des rickettsies responsables de ces résurgences, ont une virulence et un pouvoir antigénique très atténués.

Malgré ces réserves, il est des cas où l'étiologie rickettsienne semble ne pas faire de doute, notamment lorsqu'à la notion d'exposition au risque typhique vient s'ajouter une sérologie franchement positive, à des taux croissants très significatifs d'une infection rickettsienne évolutive. Un certain nombre de nos observations entrent dans ce cadre, comme nous le verrons au chapitre suivant.

ESSAI DE SYNTHÈSE .

Les deux hypothèses de départ, neuro-endocrinienne et infectieuse, ne sont nullement inconciliables et de nombreux auteurs ont insisté sur le rôle possible de l'infection rickettsienne comme agent "stressant" au niveau des surrénales.

LAVANANT, dans sa thèse, émet une hypothèse de travail tenant compte de l'infestation rickettsienne d'une part, et du dysfonctionnement surrénalien qui peut en résulter d'autre part, la conséquence pratique étant la lésion vasculaire. On serait ainsi en présence d'un véritable cercle vicieux, l'infestation rickettsienne exerçant une double action : directe au niveau des vaisseaux, où se développe une endothéliite, et indirecte, peut-être allergique, au niveau des surrénales dont elle perturbe les sécrétions. Par ailleurs, la persistance des rickettsies sous des formes de résistance au sein du tissu réticulo-endothelial vasculaire rend compte de la possibilité de phénomènes de résurgence, sous l'effet d'un stress, avec participation locale et surrénalienne de la maladie rickettsienne.

De son côté, MICHON se demande si l'on ne peut "invoquer une atteinte initiale des petits vaisseaux par les rickettsies, et une importante réaction secondaire de l'organisme avec participation du système de corrélation neuro-endocrinien".

Cette hypothèse est également reprise par G. DAUPHIN qui estime que "les rickettsies pourraient se comporter comme des agents

stressants, provoquant et entraînant un déséquilibre des sécrétions surrénales ... Ce déséquilibre pérenniserait l'affection artérielle, et justifierait les résultats obtenus dans certains cas, par les interventions surrénales".

EN FAIT, il apparaît que la thrombo-angéite ne peut être considérée comme une entité pathologique, mais comme un syndrome anatomo-clinique reconnaissant certainement de multiples étiologies, séparées ou intriquées.

Dans ce cadre élargi, le rôle de l'infection rickettsienne apparaît prépondérant dans les régions d'endémie typhique, non négligeable ailleurs.

Le mécanisme physio-pathologique de la thrombo-angéite, oblitérante peut alors se concevoir ainsi :

- la lésion initiale est représentée par un spasme, générateur de lésion pariétale et de thrombose ultérieure.

Selon BERNARD, GIROUD et MASBERNARD, ce spasme peut dépendre de facteurs locaux : endothéliite vasculaire, lésion superposable au nodule de FRAENKEL des artérites typhiques aiguës.

Parmi les facteurs généraux, ces mêmes auteurs insistent sur l'importance des phénomènes allergiques rickettsiens qui peuvent provoquer la reviviscence des foyers vasculaires anciens, et apparemment guéris, contemporains de l'infection initiale.

- Le système sympathique peut également être intéressé, soit directement au niveau du sympathique adventiciel, soit par voie réflexe, selon un véritable phénomène de Reilly rickettsien.
- Enfin, nous l'avons vu, les rickettsies pourraient se comporter comme des agents "stressants" au niveau de la surrénale, et perturber les sécrétions de la glande.

Mais, aussi important soit-il, le rôle des rickettsies ne saurait être considéré comme exclusif : même en se limitant à l'origine infectieuse, le toxoplasme a son mot à dire, et SCHRADER et WEST-PHAL ont trouvé des séro-réactions positives à l'égard de la toxoplasmose dans 13 cas d'endartérite oblitérante sur 52 testés.

COMMENTAIRES BIOLOGIQUES

Dans un précédent chapitre, nous avons exposé les différentes méthodes d'étude biologique des rickettsioses, et nous avons tenté d'établir ce que nous sommes en droit d'attendre de chacune d'entre elles.

Le diagnostic biologique des rickettsioses, nous l'avons vu, est actuellement centré sur la réaction de micro-agglutination sur lames de P. GIROUD, qui apparaît comme le test le plus sensible et le plus spécifique.

Mais il nous faut préciser l'exacte signification d'une réaction positive.

Rappelons tout d'abord qu'un certain nombre de critères doivent être exigés si l'on veut écarter certaines causes d'erreurs, toujours possibles du fait même de la grande sensibilité de la réaction de GIROUD. DEBEVER & Coll. , dans un important travail portant sur 1.500 micro-agglutinations effectuées à Nancy, s'efforcent de dégager les conditions nécessaires à une interprétation correcte des résultats de la réaction. Les critères qu'ils définissent sont assez rigoureux et limitatifs pour éviter une extension exagérée de la pathologie rickettsienne.

Pour ces auteurs :

1° - Le taux d'agglutination doit être au moins égal au taux minimum exigible fixé par P. GIROUD. Un taux unique (un seul examen) pourra être pris en considération dans la mesure seulement où il sera élevé (par exemple $1/1.280^\circ$ pour la souche épidémique, $1/80^\circ$ pour la fièvre Q).

2° - La courbe évolutive des anticorps doit être établie d'après un minimum de trois examens, pour déceler une variation du taux d'agglutination. Mais dans certains cas, 2 examens seulement permettront de mettre en évidence une variation du taux, en dessinant la partie ascendante ou descendante de la courbe théorique.

3° - Le terrain peut être modifié par un certain nombre de facteurs constituant autant de causes d'erreur dans l'interprétation des résultats de la réaction. Parmi ces facteurs, citons :

- Une vaccination antérieure : c'est une cause d'éli-

mination des agglutinations concernant les souches épidémique et murine dans les mois qui suivent la vaccination. La plupart des auteurs estiment en effet que pendant trois mois environ, à compter de la dernière injection, il n'est absolument pas question de prendre en considération une micro-agglutination positive. De six mois à un an après la vaccination, les taux limites ne doivent pas être inférieurs au $1/640^{\circ}$ pour rickettsia PROWAZECKI et au $1/320^{\circ}$ pour rickettsia MOOSERI. Enfin, au-delà d'un an, on considère comme valables les taux minima exigibles habituels.

- Des antécédents rickettsiens pouvant être à l'origine d'une sérologie résiduelle sans manifestations cliniques, à des taux avoisinant le taux minimum, ou de réactions anamnestiques transitoires, non spécifiques, observées à l'occasion de diverses raisons intercurrentes.
- Citons encore le traitement : influence des antibiotiques et de la cortisone sur les anticorps, dont il faut tenir compte.

4° - Enfin, les arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques associés doivent toujours être confrontés.

Dans la mesure où l'on peut admettre que les différentes causes d'erreur ci-dessus mentionnées se trouvent éliminées par l'observation de ces critères, quelle valeur peut-on accorder à une réaction positive ? Autrement dit, mis à part les rares cas où l'isolement de la souche vient en apporter la preuve irréfutable, l'étiologie rickettsienne d'un processus vasculaire peut elle être autre chose qu'une hypothèse séduisante, certes, mais difficile à vérifier ? Peut-on valablement fonder une étiologie sur la seule présence d'anticorps dans le sang ?

1 - La certitude absolue du diagnostic, répétons-le, reste l'apanage des méthodes bactériologiques d'identification directe. Cette identification ne pouvait être tentée pour nos malades étant donné que leur observation s'est située dans le cadre, très limité dans le temps, d'une cure thermique et que cette identification sous-entendait la réalisation de prélèvements biopsiques.

2 - Une "quasi certitude" peut cependant être obtenue si la micro-agglutination s'avère positive à des examens répétés et à des taux élevés de dilution (surtout si la courbe des anticorps est ascendante). On peut alors affirmer l'existence d'une rickettsiose actuellement évolutive.

3 - La présomption reste forte lorsque la micro-agglutination est positive au taux limite exigible à des examens répétés.

On sait en effet que les formes résistantes des rickettsies responsables des résurgences ont un faible pouvoir antigénique et qu'il faut savoir dans ces cas se contenter de taux d'agglutination relativement faibles. On ne dispose pas alors d'argument biologique formel.

4 - Enfin, un résultat positif isolé n'a de valeur véritable que si le taux d'agglutination est très élevé. C'est dans ce cas surtout que la confrontation des arguments cliniques et épidémiologiques est impérative.

En conséquence, nos onze observations à sérologie positive peuvent être classées en trois groupes :

- Dans un premier groupe figurent cinq observations (43 - 44 - 46 - 51 et 52) dont l'intérêt est grand et pour lesquelles l'étiologie rickettsienne est pratiquement certaine, car elles présentent toutes une sérologie fortement positive, avec, dans certains cas, une courbe ascendante du taux des anticorps. L'une de ces observations nous a apporté la satisfaction de voir se négativer la sérologie et d'observer parallèlement une amélioration clinique spectaculaire sous l'action des antibiotiques. Il s'agissait là, nous l'avons exposé précédemment, d'une maladie de RAYNAUD d'étiologie rickettsienne indiscutable.
- Dans un second groupe se retrouvent trois observations pour lesquelles nous avons trouvé des taux limites confirmés par plusieurs examens (obs. 47 - 48 - 49). L'étiologie rickettsienne est alors très vraisemblable, surtout dans l'observation 47 pour laquelle une négativation sérologique est intervenue sous l'action de l'antibiothérapie, apportant ainsi un argument de poids au diagnostic.
- Enfin, un troisième groupe rassemble trois observations pour lesquelles les résultats de la micro-agglutination ne peuvent emporter la conviction :
 - Pour les observations 45 et 50, la sérologie positive notée au premier examen, aux taux limites, n'est pas confirmée par les examens suivants qui se révèlent négatifs. Cette négativité rend évidemment très hypothétique une étiologie rickettsienne. Cependant, pour l'observation 45, étant donné que l'artérite a débuté à l'âge de 37 ans, au Maroc, et que le malade avait antérieurement passé 3 ans en Tunisie, la positivité initiale peut tout de même conserver une certaine valeur, dans la mesure où l'on peut écarter l'erreur de laboratoire.

- Quant à l'observation 53, pour laquelle, à deux examens successifs, nous avons trouvé une positivité limite pour deux souches différentes, son interprétation apparaît bien difficile. Certes, subsiste la possibilité de pluri-infections rickettsiennes transmises chez le même hôte par un ou plusieurs agents vecteurs et faisant leurs preuves à des moments différents (LE GAC, GIROUD et COLAS-BELCOUR ; CHIAVERINI). Mais l'erreur technique ne doit pas être éliminée.

RESPONSABILITE DES DIFFERENTES SOUCHES RICKETTSIENNES.

Les statistiques récentes montrent que si, en pathologie infectieuse (respiratoire notamment), la fréquence d'agglutination de la souche Q est nettement supérieure à celle des autres souches, cette fréquence se trouve inversée au profit des rickettsies dites "majeures" lorsqu'on aborde le domaine cardio-vasculaire.

Ces statistiques se trouvent modestement corroborées par nos observations. En effet, si l'on ne tient compte que des huit observations indiscutables, les souches en cause ont été : quatre fois rickettsia PROWAZECKI, deux fois rickettsia MOOSERI, et deux fois rickettsia CONORI.

PROBLEME DES CO-AGGLUTINATIONS.

Dans notre série d'observations, nous relevons quatre co-agglutinations pour :

- Rickettsia PROWAZECKI et rickettsia CONORI (1 fois)
- Rickettsia PROWAZECKI et rickettsia MOOSERI (3 fois).

L'explication de ces agglutinations de groupe est simple. Comme le rappellent DEBEVER & Coll. "il est bien connu que si la propriété antigénique dépend de la molécule entière, le caractère spécifique peut ne résider que dans un fragment, un radical de cette molécule constituant "le groupe déterminant" ou "motif antigénique" (haptène)". Il s'ensuit que certaines parentés chimiques entre motifs antigéniques différents entraînent, à côté des réactions antigène-anticorps de spécificité étroite, des réactions de groupe et des réactions croisées ; un même anticorps est capable de réagir avec différents antigènes porteurs du "motif antigénique" susceptible de le fixer".

Pour déterminer d'une façon précise le germe en cause, trois méthodes peuvent être utilisées :

1°) pousser les dilutions du sérum, l'agglutinine spécifique comportant toujours le titre le plus élevé;

2°) répéter la réaction à plusieurs jours d'intervalle, le taux de l'agglutinine spécifique augmentant davantage que celui des co-agglutinines ;

3°) enfin, il est possible de pratiquer la double épreuve de saturation des agglutinines (CASTELLANI).

Une dernière observation mérite d'être faite et vient compléter la notion maintenant classique de l'évolution sérologique des rickettsioses : parmi nos sujets négatifs, deux présentaient des antécédents indiscutables de typhus. Ce fait permet de souligner la valeur des seuils fixés par P. GIROUD pour la réaction de micro-agglutination. Notre statistique aurait certainement été meilleure si nous avions pu faire appel à des tests rétrospectifs tels que les réactions de neutralisation et d'hypersensibilité, ceci dans un but purement théorique en permettant de suspecter un point de départ rickettsien pour nombre d'artérites par surcharge.

Pour terminer, insistons sur l'intérêt :

- de toujours tenter l'isolement de la souche ;
- d'associer, dans la mesure du possible, la réaction de GIROUD avec d'autres examens biologiques (déviation du complément en particulier) ;
- d'effectuer une étude statistique simultanée portant sur un groupe témoin de non malades. Une telle étude a été entreprise par DEBEVER et Coll. qui rapportent les résultats de micro-agglutinations systématiques effectuées sur un groupe témoin formé de 100 sujets pris au hasard parmi les donneurs de sang du Centre de Transfusion Sanguine de Nancy. 79 de ces sujets étaient d'origine urbaine, et 21 d'origine rurale.

Tous les sérums des sujets d'origine rurale se sont avérés négatifs.

Parmi les 79 sérums restants, 4 agglutinations ont été observées. Les auteurs en éliminant deux (une légère agglutination périphérique au 1/160 pour le typhus murin, et une agglutination résiduelle pour la souche épidémique chez une femme récemment atteinte de typhus). Deux agglutinations sont donc finalement retenues (+ 1/20 pour la fièvre Q dans les deux cas).

En conclusion, la positivité de la micro-agglutination ne saurait suffire au diagnostic, dont elle est une condition nécessaire mais non suffisante. Elle doit s'intégrer dans un véritable "syndrome rickettsien" dont elle ne constitue qu'un élément. Sur le plan théorique, en effet, mieux vaut pécher par excès de prudence et de sévérité plutôt que d'engager la responsabilité des rickettsioses sur des bases trop fragiles et subjectives ; sur le plan pratique cependant, il est de bonne clinique de suspecter leur existence, et d'engager une thérapeutique à visée étiologique dans une affection qui n'en possède pas.

C O N C L U S I O N S

Les rickettsioses, nous l'avons vu, ont une longue histoire. Le typhus épidémique et ses complications vasculaires sont connus de longue date.

Mais nous avons pu assister, depuis un quart de siècle, à un bouleversement de la pathologie rickettsienne : les rickettsioses dites "majeures" au profil clinique très évocateur ont quitté le devant de la scène ; par contre la fréquence et l'ubiquité des formes latentes et atypiques, volontiers monosymptomatiques, ne cessent de s'affirmer, et cette nouvelle pathologie rickettsienne apparaît particulièrement riche de développements. De multiples aspects cliniques peuvent être réalisés mais, dans ce cadre nouveau, les affections vasculaires occupent une place de choix qui n'est pas pour surprendre si l'on tient compte de l'affinité toute particulière des rickettsies pour l'endothélium vasculaire.

On conçoit cependant que ces rickettsioses atypiques posent de difficiles problèmes diagnostiques et que la confrontation des données cliniques et biologiques soit impérative. Si les rickettsioses n'étaient autrefois authentifiées que par une sérologie d'emprunt, nous disposons actuellement d'un test biologique simple, sensible et spécifique : la réaction de micro-agglutination sur lames de P. GIROUD, sur laquelle s'appuient la grande majorité des travaux publiés jusqu'à ce jour sur la question.

En prenant cette réaction pour base biologique, nous avons présenté 11 observations d'angiopathies à sérologie rickettsienne positive. Il nous a été facile de recruter ces cas à Royat, étant donné l'orientation thérapeutique de cette station thermale. Néanmoins, le temps d'observation très court que suppose le cadre d'une cure thermale ne nous a pas permis de pousser nos investigations autant que nous l'aurions souhaité ; c'est ainsi que nous n'avons pu répéter les examens sérologiques comme il est logique de le faire en virologie et, par extension, en matière de pathologie rickettsienne. D'autre part, l'exploitation d'une clientèle privée ne nous a pas permis de tester concurremment une population témoin de non malades.

Notre travail n'est donc pas sans failles ; il pose une fois de plus le problème de l'étiologie rickettsienne de diverses angiopathies, sans avoir la prétention de le résoudre.

La majorité de nos observations concerne des artérites ayant débuté chez des sujets de moins de 40 ans. Or c'est pour l'artérite juvénile, "type Buerger" que l'étiologie infectieuse a été le plus souvent évoquée. La thrombo-angéite oblitérante est-elle d'origine rickettsienne ?

La question est posée depuis longtemps. L'extension actuelle des rickettsioses, bien souvent décélées seulement par des recherches systématiques, la fréquence des artérites aiguës observées à la

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALLEN (E. V.). The peripheral vascular diseases .
Saunders Cie 1947 - London.
- 2 - ANDREWS (P.S.) et MARMION B.P. Cronic Q fever. Morbid
anatomical and bacteriological findings in pati-
ent with endocarditis. Brit. Med. J., 1959 , n°
983 - 988.
- 3 - ANGLESCU C., GEORGESCU et BUZIVANU C.V. Exanthematous
typhus as an etiologic factor in chronic arteri-
tis obliterans.
Spilatul, 1930 - 50 - 901-902.
- 4 - BAYLON H., BLOCH F., GIROUD P. et COUMEL H. Au sujet
des manifestations cardio-vasculaires des ric-
kettsioses et de leur évolutivité.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS.
1952, 68, 67 -72.
- 5 - BERNARD J.C. - Rapport sur les complications vasculaires des
rickettsioses chez l'adulte jeune.
BULL. SOC. PATH. EXOT.
Juil/Août 1963, 56, 758-93.
- 6 - BERNARD J.C., GIRIER L. et PEROT G.J. - L'endémie ricket-
tsienne nord-africaine et ses conséquences pour
la pathologie métropolitaine .
REV. MED. NANCY .
1960, 85, 211-227.
- 7 - BERNARD J.C., GIROUD P., PFISTER R., et HUGENOT R. -
Le problème étiologique des thromboangéites
oblitérantes du jeune adulte. A propos de sept
observations.
SEM. HOP. PARIS.
28 Janvier 1959, 326 -332.
- 8 - BERNARD J.C., GIROUD P., LAABAN J., et MASBERNARD A. -
Une observation de thrombo-angéite oblitérante
à rickettsia Prowazecki.
BULL. et MEM. SOC. MED. HOP. PARIS.
1959, 75, 18-19.
- 9 - BERNARD J.C., GIROUD P., et MASBERNARD A. - Artérites ju-
véniles et rickettsioses.
RAPP. au 3ème CONG. d'angéio.
SAN REMO, 24/28 Sept. 1958. Sipuco éd. PARIS,
1959.

- 10 - BERNARD J.C., OUGIER J., DUBOUREAU L.H. et BENZENOU A. - Aspects cliniques et étiologiques des artérites juvéniles.
ARCH. DES MAL. DU COEUR.
1962, n° 8, 926-941.
- 11 - BERNARD R. - Les troubles circulatoires dans le typhus exanthématique.
THESE MED. PARIS, 1919.
- 12 - BERRAH Abdelhak. - Etude de 3 cas de lésions cardio-vasculaires survenues chez des malades atteints de rickettsiose latente.
THESE MED. PARIS, 1950.
- 13 - BLANC G. et BALTAZARD M. - Revue des recherches sur le typhus.
ARCH. INST. PASTEUR du MAROC.
1944, II, 535 - 578.
- 14 - BLUCHE H.J. - La maladie de BRILL. Forme bénigne du typhus exanthématique. Etude clinique et épidémiologique.
THESE MED. MONTPELLIER, 1941.
- 15 - BOUR H., ROMAN M. et PASQUIER P. - Les résurgences du typhus épidémique. Un cas de maladie de Brill provoqué par la grippe A.
PRESSE MED. 1960, 68, 2.087-2.088.
- 16 - BRILL N. - An acute infectious disease of unknown origine : a clinical study based on 221 cases.
AMER. J. MED. Sc.
1911, 5, 484.
- 17 - BROUET G., CHRETIEN J. et CONSTANS P. - Complications cardio-vasculaires des rickettsioses.
FRANCE MED.
AOUT/SEPT. 1962, 25, 317-330.
- 18 - BUERGER L. - Thrombo-angitis obliterans.
AMER. J. MED. Sc.
1908, 4, 567-580.
- 19 - BUERGER L. - Is thrombo-angitis obliterans an infectious disease ?
SURG. GYNEC. OBSTET.
1914, 19, 582-588.
- 20 - CATTAN R., CARASSO R., FRUMUSAN P., COTONI P. et WEILFAGE J.C. - Endocardite infectieuse et typhus exanthématique. A propos de deux cas nouveaux traités par l'auréomycine.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP.
PARIS, 1950, 66, 1473-1479.

- 21 - CHARPIN J. - Les rickettsioses exanthématiques autochtones.
REV. du PRAT. 1958, 8, 3469 -3479.
- 22 - CHAUTEMPS J. - Les artérites juvéniles .
THESE MED. PARIS - 1936.
- 23 - CHEVAT H., GIROUD P. et Coll. -Thrombo-phlébite migratrice
du membre inférieur d'étiologie néo-rickettsienne.
Angéiologie - Mai/Juin 1959, 21.
- 24 - CHIAVERINI Cl. - Rôle des rickettsioses atypiques ou méconnues
dans la pathologie cardiaque.
THESE MED. PARIS - 1961.
- 25 - CHIPPAUX C., MARCOTORCHINO J.D., MATTEI F. et ROUGE-
RIE G. Artérite juvénile. Réflexions sur une série de
déceptions thérapeutiques.
Marseille Chirurgical, 1959, 1, 66 -70.
- 26 - CHIPPAUX C., NOSNY P., O'CONNOR H.L. et PLESSIS J.
Thrombo-angioses et infections rickettsienne.
SEM. des HOP. ANNALES de CHIR.
1962, 16 n° 3 - 4, 217 - 230.
- 27 - COMTE H., MARTIN L.A. et OURADOU J. - A propos de 42
cas d'artérites dites juvéniles.
MEM. ACAD. de CHIR.
Avril 1960, fasc. 10 et 11.
- 28 - COMTE H. et OURADOU J. --Les artérites juvéniles au Maroc.
MAROC MED. 1959, 38, n° 404, 100 -107.
- 29 - COMTE H., OURADOU J., MARTIN L.A. et DEFRANCE M. Le
problème de l'étiologie rickettsienne des artéri-
tes chroniques juvéniles.
SEM. HOP. PARIS.
20 avril 1961, 37, 22, 1330 - 1340.
- 30 - COMTE H., OURADOU J., MARTIN L.A. et DEFRANCE M. Ar-
térites juvéniles et rickettsioses.
MAROC MED. 1960, 39, n° 423, 842 -843.
- 31 - COSTA, MARTIN et SEBBAG . - Sur une observation de compli-
cations vasculaires de la fièvre Q.
MAROC MED., 1959, 38, n°407, 576 -577.
- 32 - CROZES M. et CHEYROU - LACREZE A. - 22 cas d'artérite des
membres inférieurs par typhus exanthématique.
MAROC MED., 1939, 19, 7 - 14.
- 33 - CURASSON G. - Traité de pathologie exotique vétérinaire et
comparée.
" HEART - WATER ". Tome III, P. 316.

- 34 - DANIELOPOLU D., LUFU N., NICOLAU C. et PETRESCO. Le coeur dans le typhus exanthématique. Commun. au XIX^e Congrès Franç. de Médecine .Paris, 1927, 4, 41.
- 35 - DEBEVER J., DEBRY J. et FOLIGUET J.M. - Là micro-agglutination des rickettsies (Méthode de P. GIROUD). ETUDE CRITIQUE et STATISTIQUE de 1.500 réactions.
BIOL. MED., 1962, 51, n°6, 565 -682.
- 36 - DEFRANCE M. - Données nouvelles sur l'artérite dite juvénile et son étiologie. Répercussions thérapeutiques.
THESE MED. RENNES, 1960.
- 37 - DELANOE G. - Rickettsioses et affections cardio-vasculaires. (A propos de 13 observations dont 12 cardiopathies).
BULL.SOC.PATH.EXOT., 1960, 53, 216 -241 . et
MAROC MED., 1960, 39, 523 - 538.
- 38 - DELANOE G. - Note sur deux cas de rickettsioses cardio-vasculaires observés à Clermont-Ferrand.
CONCOURS MÉDICAL, 3 mars 1962, p. 1318.
- 39 - DELANOE G. - Sur le rôle des rickettsioses atypiques ou méconnues dans la pathologie vasculaire. (A propos de 11 observ. faites à Royat).
SEM. HOP., PARIS, 8 juin 1963, 39, 1430 - 1433.
- 40 - DELANOE G., MARTIN, CHIAVERINI Cl. - Sur le rôle des rickettsioses atypiques ou méconnues dans la pathologie cardiaque.
ARCH. MAL. COEUR. Mars 1962, n°3, p. 333.
- 41 - DONZELOT E., KAUFMANN H. et VERNANT P. - Endocardite infectieuse subaiguë primitive ; ses rapports avec le typhus exanthématique.
BULL.MEM.SOC.MED.HOP., PARIS, 1950, 66, 379 -385.
- 42 - DONZELOT E. et KAUFMANN H. - L'endocardite subaiguë d'apparence primitive, complication tardive du typhus exanthématique.
ACAD. de MED., 24 janvier 1950.
- 43 - DURRIEU de MADRON R. - Contribution à la recherche del'étiologie rickettsienne dans les artérites des membres inférieurs au Maroc.
THESE MED., BORDEAUX 1959.
- 44 - EVANS A.D. et Coll. - Fatal endocarditis associated with Q fever.
THE LANCET, 1959, 864 - 865.

- 45 - FAURE . - Endocardite infectieuse et typhus exanthématique.
J.MED.BORDEAUX, 1952, 19, 840 -843.
- 46 - FAURE P. - Phénomènes vasculaires dans le typhus exanthématique.
THESE MED., LYON, 1920.
- 47 - FERRAND J. et ELBAZ Cl. - La surrénalectomie bilatérale et le traitement des artérites malignes.
EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANCAISE EDIT.,
PARIS, 1958.
- 48 - FIEHRER A. - Affections vasculaires et agglutinations positives à certaines rickettsies.
SOC.PATH.COMP., 9 juin 1959.
ANAL.IN : PRESSE MED., 31 oct. 1959.
- 49 - FLYE SAINTE-MARIE P.E et CLARY A. - Gangrènes cutanées chez une israélite marocaine. Etiologie exanthématique.
BULL.MEM.SOC.MED.HOP.PARIS,
1936, 36, 1685 -1689.
- 50 - FOLIGUET J.M. - Le laboratoire des rickettsioses.
SEM.HOP.PARIS, 1962, 38, 457 -467.
- 51 - FOLIGUET J.M. - De l'interprétation à donner au sérodiagnostic des rickettsioses par la technique de microagglutination de P. GIROUD, en particulier chez les vaccinés récents et anciens.
BULL.SOC.PATH.EXOT., 1960, 53, 72 -82.
- 52 - FOLIGUET J.M., BLOCH F. et ARMAND P. - A propos d'une péricardite avec épanchement au cours d'une fièvre Q confirmée, Primo-infection contemporaine.Problèmes diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques.
REV.MED.NANCY, 1961, 86, 397 -402.
- 53 - FOLIGUET J.M., DEBEVER J. et DEBRY G. - Specificité et sensibilité de la réaction de micro-agglutination des rickettsies sur lame de P. GIROUD.
SEM.HOP.PARIS, 1962, 38, 467 -474.
- 54 - FONTAINE R. - Suurrénalectomie et thrombo-angiose.
MAROC MED., 1959, 99, 405 - 406.
- 55 - FONTAINE R. - Les oblitérations artérielles chroniques.
Rapport au premier congrès de la Société Européenne de Chirurgie Cardio-Vasculaire.Strasbourg, 1952.
- 56 - FRAENKEL E. - Contribution à l'anatomie pathologique du typhus exanthématique.
MUNCH.MED.WACHR., 5 août 1921, 66.
ANALYSE PRESSE PED., 1921, 29, 1008.

- 57 - GADRAT J., DELAUDE A. et CASSAGNEAU J. - Cardio-rickettsioses. A propos de quelques observations.
TOULOUSE MED., 1961, 62, n° 3, 215 - 224.
- 58 - GARIN J.P. et COURTIEU A.L. - Les néo-rickettsioses (Maladies de GIROUD et JADIN).
JOURN.MED.LYON, 1960, 41, 755 - 768.
- 59 - GAUTHIER M. - La Maladie de BRILL. Etude à propos de 2 cas.
THESE MED. LYON, 1957.
- 60 - GILBERT A. et COURY A. - La thrombo-angéite oblitérante.
PARIS MED., 1er juillet 1922, 13.
- 61 - GILBERT-DREYFUS, ZARACHOVITCH M. et STERBOUL J. - Séquelles d'artérite oblitérante d'origine typho-exanthématique. Amélioration sous l'influence de la préfusion I.V. de Na Cl en solution hypertonique.
BULL.MEM.SOC.MED.HOP.PARIS, 1946, 62, 359 - 360.
- 62 - GIROUD P. - Diagnostic biologique des rickettsioses.
BULL.MED.PARIS, 1954, 68, 403 -407.
- 63 - GIROUD P. - La conservation des virus typhiques exanthématiques : les maladies inapparentes, les maladies latentes.
BULL.SOC.PATH.EXOT., 1946, 39, 407 - 414.
- 64 - GIROUD P. - Le chapitre des rickettsioses ; où commence-t-il, où finit-il ?
REC.MED.VET.ALFORT, 1955, 131, 886 - 887.
- 65 - GIROUD P. - Les lésions vasculaires des rickettsioses et néo-rickettsioses.
MAROC MED., 1959, 38, n° 407, 570 - 574.
- 66 - GIROUD P. et BERNARD J.G. - Les rickettsioses dans le déterminisme des artérites juvéniles.
SOC.MED.MILIT.FRANC., 1959, séance du 12-2-59.
- 67 - GIROUD P., BERNARD J.G., CHEVAT H.MERLEN J.F. et PEROT G.J. - Thrombo-phlébite à néo-rickettsie. Isolement de la souche.
BULL.MEM.SOC.MED.HOP.PARIS, 1959, 75, 634 - 638.
- 68 - GIROUD P., BOYER J., et VARGUES R. - Les rickettsioses latentes. Déductions épidémiologiques et prophylactiques.
PARIS MED., 1950, n° 29, 413 -422.

- 69 - GIROUD P. et CAPPONI M. - Problèmes cliniques nouveaux posés par les rickettsioses.
MED. et HYG., 1960, 18, 712 - 713.
- 70 - GIROUD P., CAPPONI M. et Mme DUMAS N. - Les zoonoses rickettsiennes et néo-rickettsiennes.
CONCOURS MED., Mai 1961, 2707.
- 71 - GIROUD P., CAPPONI M. et Mme DUMAS N. - Le diagnostic sérologique des rickettsioses et des affections proches.
ANN. BIOL. CLIN., Mars-avril 1961, n°3 - 4, 203 - 214.
- 72 - GIROUD P., DEPARIS M, SARRAZIN A. et ARDAILLOU A. - Etude clinique, épidémiologique et biologique des rickettsioses et des néo-rickettsioses en France. A propos de sept observations.
SEM. HOP. PARIS, 1956, 32, 3073 - 3078.
- 73 - GIROUD P. et GIROUD M. L. - Agglutination des rickettsies, test de séroprotection et réaction d'hypersensibilité cutanée.
BULL. SOC. PATH. EXOT., 1944, 37, 84 - 93.
- 74 - GIROUD P. et JADIN J. - Phases maxima des anticorps spécifiques au cours d'une rickettsiose déterminée.
C. R. SOC. BIOL., 1947, 141, 235.
- 75 - GIROUD P. et JADIN J. - Diagnostic différentiel des typhus par l'agglutination des rickettsies.
BULL. SOC. PATH. EXOT., 1948, 41, 20.
- 76 - GIROUD P. et LE GAC P. - Rôle et importance épidémiologique des formes latentes du typhus historique.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS, 1948, 64, 291 - 296.
- 77 - GIROUD P. et LE GAC P. - Le rôle des rickettsies et des néo-rickettsies dans la pathologie vasculaire.
MED. HYG., GENEVE, 20 octobre 1959, 17, n°443, 561.
- 78 - GIROUD P. et LE GAC P. - L'infarctus du myocarde peut être une complication des rickettsioses, des néo-rickettsioses ou des affections du groupe psittacose.
MED. HYG., GENEVE, 1960, 18.
- 79 - GIROUD P. et PFISTER R. - Réactions biologiques. Tests spécifiques permettant le diagnostic des atteintes vasculaires dues à des rickettsies ou à des éléments à leur limite (néo-rickettsies).
PRESSE MED., 1957, 65, 1019 - 1020.
- 80 - GIROUD P. et VARGUES R. - Valeur et limites de la réaction d'agglutination des rickettsies.
BULL. SOC. PATH. EXOT., 1950, 43, 19 - 24.

- 81 - GOODMAN Ch. - Thrombo-angitis obliterans and typhus. Evidence of etiology relationship.
ARCH.OF SURG., 1937, 6, 1127 - 1144.
- 82 - GOODMAN Ch. - Thrombo-angitis obliterans. Further confirmation of its relation to typhus fever.
MED.RECORDS, 1917, 92, 275 - 276.
- 83 - GOODMAN Ch. - Thrombo-angitis obliterans and typhus. J. Mt SINAI HOSP., 1941, 7, 391.
- 84 - GOURIOU E., MONDON H., MARSON H. et LAHILLONNE P. - Un cas de phlébite du membre inférieur droit au cours du typhus endémique bénin.
BULL.SOC.PATH.EXOT., 1938, 31, 335 - 337.
- 85 - GREISMAN S. et WISSEMAN C. - Effets de la toxine et des endotoxines du typhus murin sur la circulation vasculaire périphérique.
SOC. PATH. COMPAREE, 19 novembre 1958.
- 86 - GUILLAUME A.C. - La maladie de Buerger et l'artérite juvénile ne semblent être qu'une seule et même affection.
BULL.MEM.SOC.MED.HOP.PARIS, 1927, 43, 329 - 332.
- 87 - ILIESCU CC. et RADESCU R. - Some data on the role of germs belonging to the rickettsia and pararickettsia groups in the etiology of certain cardiovascular affections.
RUMANIAN MED.REV.1962, 6 (3), 35 - 40.
- 88 - JANBON M., BERTRAND L., BERTRAND A. et JULLIEN C. - Anevrysme avec thrombose de l'artère poplitée au décours d'une fièvre boutonneuse.
SOC.SCI.MED.MONTPELLIER, 4 décembre 1959 ;
ANAL.IN : REV.du PRAT., 1960, 10, 3776.
- 89 - KERJEAN R. - Contribution à l'étude des complications cardiovasculaires des rickettsioses.
THESE MED., RENNES, 1959.
- 90 - KIRSCHÉ, MAROUBY et DUBOIS. - Place des rickettsies et des virus dans les lésions cardio-vasculaires.
IIè JOURNEES MEDICALES de DAKAR, 14/21 décembre 1960.
- 91 - KISZELNIK D. - Maladie de Buerger et typhus exanthématique inapparent.
THESE MED. PARIS, 1933.
- 92 - LAURENCE G. - La chirurgie en 1960. La part des thrombo-angéites rickettsiennes dans l'étiologie des artérites juvéniles.
REV.du PRAT. 1960, 10, 2560.

- 93 - LAVANANT P. - Thrombo-angiose juvénile et infections rickettsiennes (A propos de 13 observations).
THESE MED.MARSEILLE, 1961.
- 94 - LE GAC P., GIROUD P. et CHAMARD H. - Gangrène des bourses consécutive à une fièvre exanthématique du type boutonneux.
BULL. SOC. PATH. EXOT.
1951, 44, 420-422.
- 95 - LEVINE. - Pathologie study of 31 cases of scrub typhus with special reference to the cardio-vascular system.
AMER. HEART J.
1946, 31, 314.
- 96 - LIKOFF W. - Changes in cardio-vascular system in scrub typhus in early convalescence.
AMER. J. MED. Sc.
1946, 211, 694.
- 97 - MARTY J., RENNER R., RISPE R., BOUVET B., NAVARRANE P. et MOLLARET J. - Thrombo-artérite oblitérante diffuse rickettsienne.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS.
1955, 71, 176 - 179.
- 98 - MATHIEU L., PERNOT C., METZ J., RENAND J. et FAVRE G. - Péricardite aiguë bénigne d'étiologie néo-rickettsienne.
ARCH. MAL. COEUR, 1960, 53, 572-578.
- 99 - MELNOTTE P. - Un cas de typhus historique à incubation prolongée.
REV. MED. NANCY, 1951, 76, 466-470.
- 100 - MESTELAN R. - Complications vasculaires des rickettsioses.
THESE MED. BORDEAUX, 1955.
- 101 - MICHON P. - Intérêt du séro-diagnostic des rickettsioses au cours d'accidents vasculaires.
BULL. ACAD. NAT. MED.
1958, 142, 354-360.
- 102 - MICHON P., GIROUD P., BERNARD J. et LARCAN A. - Rickettsioses et affections cardio-vasculaires. Communication faite au Congrès International des Sciences Tropicales.
LISBONNE, SEPTEMBRE 1958.
- 103 - MICHON P., GIROUD P., MATHIEU L., BERNARD J. et LARCAN A. - Rickettsioses et affections cardio-vasculaires. A propos de 27 observations.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP.
PARIS, 1959, n° 1 et 2, 23-32.

- 104 - MICHON P., GIROUD P., LARCAN A., GROSDIDIER J., HURIET C. et STRICKER M. - Thrombo-phlébite de la veine porte. Responsabilité probable de la fièvre boutonneuse.
REV. MED. NANCY, 1958, 213-217.
- 105 - MICHON P., GIROUD P., LARCAN A., et STREIFF F. - A propos des complications vasculaires des rickettsioses. Thromboses artériolaires avec gangrène consécutive très étendue au cours d'une fièvre Q mortelle.
PRESSE MED., DECEMBRE 1958, 66, 2031-2032.
- 106 - MICHON P., GIROUD P., MATHIEU L., BERNARD J. et LARCAN A. - Rickettsioses et affections cardio-vasculaires.
SOC. MED. HOP. PARIS DECEMBRE 1958.
- 107 - MICHON P. et LARCAN A. - Actualités des rickettsioses. Contribution à l'étude de leur affinité angiotrope.
MUNCH. MED. WSCHR.
JANVIER 1959, 101, 24-30.
- 108 - MICHON P., GIROUD P., PERNOT C., LARCAN A., et STREIFF F. - Sigméïdites aortiques avec réactions d'agglutinations positives pour le typhus murin.
31ème CONG. FR. MED.
PARIS, 1957, 152 - 157.
- 109 - MICHON P., MATHIEU L., HUGONOT R., LARCAN A., STREIFF F. et HURIET C. - Rickettsioses et affections vasculaires. A propos de constatations sérologiques faites au cours de vascularites thrombosantes.
PRESSE MED., 1958, 66, 1353-1355.
- 110 - MOUNIER-KUHN - La thrombo-angiose.
THESE MED. - LYON, 1956.
- 111 - MOUNIER-KUHN A. et WERTHEIMER P. - La maladie de BUERGER existe-t-elle ? A propos d'une statistique.
LYON CHIR., 1957, 53, 2, 194-208.
- 112 - MOUQUIN - Thrombo-angéïte oblitérante.
REV. du PRAT., 1954, 4, n° 10, 894.
- 113 - NEEL J.C. - Maladie de BUERGER et typhus exanthématique.
PRESSE MED., 1955, 63, 135-136.
- 114 - NICOLAU SS., et Coll. - Studies of the rickettsial or pararickettsial origin of some peripheral angiopathies.
STUD. CERCET INFRAMICROBIOL,
1964, 15, 325-337.
- 115 - NICOLAU SS., et Coll. - Rickettsial or pararickettsial etiology of cardiovascular diseases.
STUD. CERCET. ENDOCR.
1963, 14, 437-456.

- 116 - NICOLAU SS., SARATEANU D., ATHANASIU P., SURDAN C., SORODOC G., et ANAGNOSTE B. - Viral etiology in cardiovascular affectious. IV. Experimental and histopathological study of some cases of rickettsial thromboangitis obliterans.
REV. SCI. MED. (Bucur:),
1962, 7, 99-103.
- 117 - NICOLLE Ch. - Contribution à l'étude des infections inapparentes. Le typhus exanthématique inapparent.
ARCH. INST. PASTEUR.
TUNIS, 1925, 14, 149.
- 118 - OLMER D., OLMER J., et AUDIER M. - Les phlébites de la fièvre boutonneuse.
BULL. SOC. PATH. EXOT.
1936, 29, 457-459.
- 119 - OURADOU J. et DEFRANCE M. - Réflexions à propos d'un infarctus mésentérique survenu au décours d'une pneumopathie à sérologie rickettsienne positive.
MAROC MED., 1960, n° 420, 451.
- 120 - PARROT G. - Les rickettsioses confèrent-elles l'immunité vraie ou la prémunition ?
ARCH. INST. PASTEUR d'ALGERIE,
1937, n° 2, 188-213.
- 121 - PEZZUOLI, MONTORSI, GHIRINGHELLI et TUNISI - Tentative d'interprétation de l'action de la surrénalectomie dans la thrombo-angiose. L'hypertrophie surrénalienne dysharmonique.
PRESSE MED., 1956, 64, 30, 693.
- 122 - RAMIREZ A. - Etude critique sur l'anatomie et la pathogénie des artérites oblitérantes juvéniles des membres et de la soi-disant maladie de BUERGER.
THESE MED. PARIS 1927.
- 123 - RAMSINE - Le typhus exanthématique inapparent chez l'homme.
ARCH. INST. PASTEUR,
TUNIS, 1929, tome 18.
- 124 - RICHARD D. - De la responsabilité des rickettsies dans le domaine des affections cardio-vasculaires.
THESE MED., NANCY, 1958.
- 125 - ROBSON A.O. et SHIMMIN C.D. - Chronic Q fever-clinical aspects of a patient with endocarditis.
BRIT. MED. JOURN., 1959, 980-983.
- 126 - ROLLIER R. - Artériolites. Trombophlébites. Gangrènes insulaires bénignes. Acropathies mutilantes. Rickettsioses et néo-rickettsioses.

MAROC MED., 1959, 38, n° 408, 728-730.

- 127 - SEDALLIAN P., GARIN J.P. et GAUTHIER M. - Les résurgences au cours des rickettsioses.
J. MED. LYON, 1958, 39, 199-206.
- 128 - SICARD - Sur la maladie de BUERGER.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP.
PARIS, 1927, 43, 443-445.
- 129 - SILBERT S. - Etiology of thrombo-angitis obliterans.
J. AMER. MED. ASSOC.,
1945, 129, 5.
- 130 - STERNE et DUCASTAING - Les artérites du "Cannabis Indica".
ARCH. MAL. COEUR, 1960, 53, 2, 143.
- 131 - TROISIER J. et HOROWITZ A. - Maladie de BUERGER et typhus exanthématique.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. ,
PARIS 1933, 49, 151-157.
- 132 - WERTHEIMER P. et SAUTOT J. - Pathologie vasculaire des membres.
MASSON EDIT., 1958.
- 133 - WORMS R. - Les complications cardio-vasculaires des rickettsioses.
REV. PRAT., 1956, 6, 1309-1320.
- 134 - WORMS R. - Le problème du typhus sporadique.
SEM. HOP. PARIS, 1950, 26, 4061-4073.
- 135 - WORMS R. - La maladie de BRILL, typhus épidémique de rechute.
REV. MED. FRANC., 1946, 37, 127.
- 136 - WORMS R., PEQUIGNOT H. et HELD J.P. - Endocardite subaiguë d'apparence primitive et typhus exanthématique.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. ,
PARIS, 1950, 66, 412-414.
- 137 - ZINSSER H. - Sur la maladie de BRILL et le réservoir inter-épidémique du typhus classique.
ARCH. INST. PASTEUR,
TUNIS, 1934, 23, 149-154.

TABLE DES MATIERES

<u>CHAPITRE I</u>	p.	1
Introduction		
Généralités		
<u>CHAPITRE II</u>	p.	7
Epidémiologie		
Formes latentes et inapparentes		
Resurgences		
<u>CHAPITRE III</u>	p.	13
Laboratoire et Rickettsioses		
<u>CHAPITRE IV</u>	p.	23
Aspects cardio-vasculaires des Rickettsioses		
<u>CHAPITRE V</u>	p.	33
Observations		
<u>CHAPITRE VI</u>	p.	41
Artérites juvéniles		
<u>CHAPITRE VII</u>	p.	51
Commentaires biologiques		
<u>CONCLUSIONS</u>	p.	57
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.	I
